

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (Opdivo®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 E

*Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren
oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in
Kombination mit Ipilimumab*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 14.06.2017

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Verzeichnis eigener Tabellen.....	5
Abkürzungsverzeichnis.....	7
3 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	20
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	20
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	54
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	55
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	70
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	75
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	79
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	82
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	83
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	92
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	92
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	106
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	106
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	109
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	114
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	114
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	41
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	54
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	70
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	71
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	75
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	80
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt.....	81
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) – entfällt.....	81
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2013.	30
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2003-2013.....	32
Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003 bis 2013.....	35
Abbildung 3-4: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie)	68

Verzeichnis eigener Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms	21
Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2013, RKI	33
Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, GEKID	36
Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten.....	36
Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, RKI.....	37
Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten	38
Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten	38
Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, RKI	39
Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten	40
Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten	44
Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002 bis 2011	45
Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998 bis 2012).....	46
Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV	47
Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2013 aufgrund von malignem Melanom.....	49
Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2013 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten).....	50
Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten therapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien	52
Tabelle 3-Q: Berechnung der Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt	54

Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen	77
Tabelle 3-S: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab+Ipilimumab	85
Tabelle 3-T: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten	110

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V.
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-RAF murine sarcoma viral oncogen homolog B
BRAF-mutiert	BRAF-V600-mutiert
BRAF-wildtyp	BRAF-V600-wildtyp
BRAFwt	BRAF-V600-wildtyp
cHL	Klassisches Hodgkin-Lymphom (Classical Hodgkin Lymphoma)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CKIT	Tyrosinkinase KIT
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EURD-Liste	List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)
e.V.	Eingetragener Verein

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HSCT	Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Hematopoietic Stem Cell Transplantation)
HTA	Health Technology Assessment
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Ausgabe, deutsche Fassung (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, German Modification)
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KKG	Kuratorium für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
KoQK	Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V.
LDH	Lactatdehydrogenase
mg	Milligramm
ml	Milliliter
M	Fernmetastasen
MEK	Mitogen-aktivierte extrazellulär signalregulierte Kinase (Mitogen activated Extracellular signal-regulated Kinase)
mMEL	Malignes Melanom
N	Regionäre Lymphknotenmetastasen
n	Anzahl
NCCC	National Collaborating Centre for Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
p	Wahrscheinlichkeit (probability)

Abkürzung	Bedeutung
p _o	Obergrenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
p _u	Untergrenze des 95 %-KI der Wahrscheinlichkeit p
PAES	Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation Efficacy Study)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
pT	Primärtumor
qm	Quadratmeter
RCC	Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risikomanagement-Plan (Risk Management Plan)
SCCHN	Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck)
SEER17	Surveillance Epidemiology and End Results 17
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TAIC	Tumor-assoziierten Immunzellen
TNM-Klassifikation	Klassifikation von malignen Tumoren nach: Tumor, Nodulus, Metastase
UC	Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolettstrahlung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Im ersten Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 [1, 2] änderte der G-BA die ursprünglich für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) von:

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

wie folgt:

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Der G-BA setzte in dem Beschluss eine Befristung für die Geltungsdauer des Beschlusses bis zum 15.06.2017 fest, da im ersten Dossier zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab keine Ergebnisse zum Vergleich gegenüber der neuen ZVT Nivolumab vorgelegt wurden, dieser Vergleich aber möglich sei. Bristol-Myers Squibb (B-MS) wurde aufgefordert, mit Ablauf der Befristung die vollständigen Studienergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie (randomized controlled trial, RCT) CA209-067 zum Vergleich gegenüber Nivolumab für die Teilpopulation der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (BRAFWt-Teilpopulation) im einzureichenden Dossier vorzulegen [1, 2].

B-MS folgt dieser Aufforderung dahingehend, dass im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die BRAFWt-Teilpopulation anhand der RCT CA209-067 gegenüber der neuen ZVT Nivolumab untersucht wird. Für den Nachweis des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie, die sowohl therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor umfasst, herangezogen. Die Ergebnisse für die BRAFWt-Teilpopulation werden ergänzend zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 09.12.2015 fand ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-143) in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin zur Bestimmung der ZVT statt [3].

Der G-BA hat dabei für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasierten) – im Folgenden abgekürzt als „fortgeschrittenem“ – Melanom folgende ZVT bestimmt [3]:

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Ipilimumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

In Modul 3 E des ersten Dossiers zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab führte B-MS bereits aus, dass unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus Ipilimumab die zutreffende ZVT sei (Abschnitt 3.1 in Modul 3 E vom 07.06.2016 [4]).

Im Nachgang zur mündlichen Anhörung am 24.10.2016 änderte der G-BA im ersten Beschluss zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab vom 15.12.2016 [1, 2] die ZVT wie folgt:

a) Therapienaive (nicht vorbehandelte) Patienten:

- Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor: Vemurafenib oder Vemurafenib plus Cobimetinib oder Dabrafenib plus Trametinib
- Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor: Nivolumab oder Pembrolizumab

b) Vorbehandelte Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus und der jeweiligen Vortherapie

Der G-BA führte in den Tragenden Gründen zum Beschluss aus, dass für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor mit Vemurafenib in Kombination mit

Cobimetinib und Dabrafenib in Kombination mit Trametinib sowie für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor mit Nivolumab und Pembrolizumab neue Behandlungsoptionen mit einem Zusatznutzen gegenüber den bisherigen ZVT zur Verfügung stünden und es daher gerechtfertigt sei, diese jeweils gleichermaßen für die Teilpopulationen als neue ZVT festzulegen [2].

Da Ipilimumab während des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach Ansicht von B-MS die ZVT für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus darstellte und bis zur Veröffentlichung des G-BA Beschlusses auch vom G-BA als ZVT für die BRAFwt-Teilpopulation definiert war, legte B-MS im ersten Dossier für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom sowie für die vom G-BA definierte BRAFwt-Teilpopulation Ergebnisse aus den RCT CA209-067 und CA209-069 für den Vergleich gegenüber Ipilimumab vor [5].

Mit der erst im Nachgang zur mündlichen Anhörung abgeänderten ZVT war Ipilimumab nicht mehr von der ursprünglich vorgegebenen ZVT umfasst und der G-BA bewertete den Zusatznutzen in der BRAFwt-Teilpopulation gegenüber der neuen ZVT Nivolumab als nicht belegt [1, 2]. Dieser Beschluss wurde bis zum 15.06.2017 befristet mit der Aufforderung, die Ergebnisse der finalen Analyse der RCT CA209-067 zum Vergleich gegenüber Nivolumab für die BRAFwt-Teilpopulation vorzulegen [1, 2].

Auf Nachfrage bestätigte der G-BA, dass im vorliegenden Dossier der Zusatznutzen ausschließlich für die BRAFwt-Teilpopulation zu untersuchen sei.

Die vom G-BA für das erste Dossier definierten Teilpopulationen der therapienaiven Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor sowie der vorbehandelten Patienten werden daher im vorliegenden Dossier nicht dargestellt. Ein erneutes Beratungsgespräch mit dem G-BA fand aufgrund der vorgegebenen Fristen und Anforderungen für das einzureichende Dossier nicht statt.

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizier keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [6, 7]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2 in Modul 4 E vom 14.06.2017) und die Ergebnisse für die BRAFwt-Teilpopulation sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation (Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar. Daher können die Ergebnisse der Gesamtpopulation für die BRAFwt-Teilpopulation herangezogen werden und aufgrund der größeren Aussagesicherheit durch die größere Anzahl an Patienten erfolgt der Nachweis des Zusatznutzens für die BRAFwt-Teilpopulation anhand ebendieser Ergebnisse. Die Ergebnisse für die vom G-BA für das vorliegende Dossier definierte **BRAFwt-Teilpopulation** werden ergänzend zu den Ergebnissen der **Gesamtpopulation** dargestellt.

Zu berücksichtigen ist, dass in der Studie CA209-067 26,3 % der Patienten der Gesamtpopulation aus dem Nivolumab-Arm als Folgetherapie Ipilimumab erhielten, wogegen im Kombinations-Arm nur 6,1 % Ipilimumab erhielten (Abschnitt 4.3.1.3.1.1 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Folglich erhält ein großer Teil der Patienten im Verlauf der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms de facto eine Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab. Ipilimumab als Folgetherapie kommt insofern eine besondere Rolle zu, als dass es Teil der Kombinationstherapie ist, und somit hauptsächlich im Nivolumab-Monotherapie-Arm als subsequente Therapie in der Studie CA209-067 gewählt wird. Die Sequenz Nivolumab und dann Ipilimumab im Vergleich zur Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab ist somit vom Effekt her einem Cross-over gleichzusetzen. Es zeigt sich, dass diese Sequenz auch im Versorgungsalltag Einsatz findet [8].

In der Studie CA209-064, in der die Effektivität und Verträglichkeit einer Sequenztherapie aus Nivolumab gefolgt von Ipilimumab gegenüber Ipilimumab gefolgt von Nivolumab untersucht wurde, zeigte sich insgesamt eine erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen (UE) unter den Sequenztherapien [9, 10]. In der Gruppe mit Nivolumab gefolgt von Ipilimumab hatten 50 % (95 %-KI: 37,6; 62,4) der Patienten ein UE Grad 3-5 beim ersten Erhebungszeitpunkt in Woche 25. Hierbei handelte es sich zwar um eine geplante Therapiesequenz von Nivolumab und dann Ipilimumab und nicht um einen Therapiewechsel aufgrund eines Progresses wie in der Studie CA209-067 oder im Versorgungsalltag. Dennoch ist die erhöhte Belastung der Patienten durch UE unter dieser Sequenztherapie für die Nutzenbewertung der Kombinationstherapie, sowie für die Übertragung des Nutzens der Kombinationstherapie auf die Versorgungsrealität, einzubeziehen. Eine gegenüber einer Monotherapie erhöhte Belastung durch UE ist unabhängig von der Reihenfolge der Sequenz vorhanden und entsprechend einzuordnen, da in einer klinischen Studie Folgetherapien nicht mehr Bestandteil bei der Erfassung der UE sind und somit nicht berücksichtigt werden können. Umgekehrt ist bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben zu berücksichtigen, dass hier die Effekte von Folgetherapien miteingefasst werden. Seitens der European Medicines Agency (EMA) wird diese Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben durch Folgetherapien ebenso als eine für die Bewertung der Behandlungseffekte der Kombinationstherapie gegenüber der Nivolumab-Monotherapie zu berücksichtigende Thematik angesehen [11]. Folglich ist aufgrund der genannten Aspekte für die Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Gesamtschau einzubeziehen, dass bei dem laut G-BA vorzunehmenden Vergleich gegenüber der Nivolumab-Monotherapie der Vorteil für die Kombinationstherapie beim Gesamtüberleben geringer scheint und der Nachteil bei der Verträglichkeit größer. Ohne Berücksichtigung des dargestellten Sachverhaltes könnte bei dem laut G-BA vorzunehmenden Vergleich ansonsten eine Imbalance bei der Interpretation der Studienergebnisse zu Ungunsten des zu bewertenden Arzneimittels entstehen.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2015-B-143) hat am 09.12.2015 stattgefunden. Für die Beratungsanfrage wurden zur Aufarbeitung des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet eine strukturierte Leitlinienrecherche sowie eine strukturierte Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten durchgeführt. Die Niederschrift des Beratungsgesprächs liegt vor [3, 12].

Die Festlegung der geänderten ZVT im Anwendungsgebiet und zugehörige Ausführungen sowie die Begründung für die Befristung der Geltungsdauer des ersten Beschlusses zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden dem entsprechenden G-BA Beschluss und den Tragenden Gründen zum Beschluss, jeweils vom 15.12.2016, entnommen [1, 2].

Angaben zur im vorliegenden Dossier darzustellenden Teilpopulation wurden zusätzlich vom G-BA am 01.03.2017 nachrichtlich an B-MS übermittelt.

Für Informationen zum allgemeinen Stand der medizinischen Erkenntnisse zur ZVT im Anwendungsgebiet wurden die Synopse des G-BA der Evidenz zur Bestimmung der ZVT [12], das Beratungsgespräch [3] sowie die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ mit Stand Juli 2016 (Version 2.0 [13]) herangezogen.

Informationen zum Wirkmechanismus von Nivolumab und Ipilimumab sowie deren Kombination wurden den Fachinformationen von OPDIVO® und YERVOY® [6, 7], dem Studienbericht der Studie CA209-067 [14] sowie verschiedenen Publikationen zu Mechanismen der T-Zell-Aktivierung, der Rolle des PD-1 (Programmed Cell Death Protein-1)-Signalweges und des CTLA-4 (Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4)-Signalweges entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Angaben zum Zulassungsstatus von Nivolumab und Ipilimumab sowie deren Kombination wurden den Fachinformation von OPDIVO® und YERVOY® [6, 7] sowie dem European Public Assessment Report (EPAR) der EMA [15] und dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Type II variation assessment report vom 18.05.2017 [11] zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab entnommen.

Informationen zu Sequenztherapien aus Nivolumab/Ipilimumab wurden verschiedenen Publikationen zu dieser Thematik und dem Studienregistereintrag zur Studie CA209-064 [9] entnommen. Die berücksichtigten Publikationen wurden mittels einer nicht-systematischen Literaturrecherche in PubMed identifiziert.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.1.4 referenziert.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016-12-15_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-143; Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; Wirkstoff Nivolumab; Datum des Gespräches 9.12.2015; Niederschrift vom 03.02.2016. 2016.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 3E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination

- mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1532/2016-06-07_Modul3E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.
 6. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 09.06.2017.
 7. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016. 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
 8. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55.
 9. clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. 2017. Adresse: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01783938>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
 10. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, Sosman JA, Slingluff CL, Jr., Lawrence DP, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(7):943-55.
 11. European Medicines Agency. Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. 18 May 2017. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.
 12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2015-B-143 Nivolumab; Stand: Dezember 2015. 2015.
 13. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 29.05.2017.

14. Bristol-Myers Squibb. NIVOLUMAB Final Clinical Study Report for Study CA209067. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF NIVOLUMAB MONOTHERAPY OR NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB VERSUS IPILIMUMAB MONOTHERAPY IN SUBJECTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA; Report Date: 14.12.2016. 2016.
15. European Medicines Agency. Assessment report OPDIVO; International non-proprietary name: nivolumab; 1 April 2016; EMA/CHMP/215704/2016; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2016. Adresse: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500209378.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ursachen der Entstehung des malignen Melanoms und natürlicher Krankheitsverlauf

Das maligne Melanom (mMEL) ist ein bösartiger Tumor, der durch Entartung von melanozytären Zellen (Pigmentzellen der Haut) entsteht. Die ICD-10-GM Kodierung lautet: C43 Bösartiges Melanom der Haut [1]. Die Tumoren entwickeln sich primär an der Haut [2], selten am Auge [3] und an den Hirn- und Schleimhäuten [4].

Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität [5] prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten [6]: Patienten im fortgeschrittenen Stadium hatten insbesondere vor Zulassung der neuen Substanzen ab 2011 eine schlechte Prognose mit einem 1-Jahres-Überleben von nur etwa 25 % [7].

Anders als viele andere onkologische Erkrankungen in Deutschland betrifft das maligne Melanom auch jüngere Patienten [8] (s. auch Abschnitt 3.2.3).

Risikofaktoren für das Auftreten eines malignen Melanoms sind einerseits genetische Faktoren (5 – 10 % der malignen Melanome treten in vorbelasteten Familien auf), andererseits konstitutionelle Faktoren wie hellhäutiger Hauttyp sowie Nävi, d.h. gutartige Pigmentflecken, in großer Anzahl. Intensive ultraviolette (UV) Strahlung ist der wichtigste ätiologische Faktor für die Entstehung des Melanoms [9].

Das maligne Melanom ist im frühen Erkrankungsstadium häufig symptomlos, neigt aber frühzeitig zur hämatogenen oder lymphatischen Metastasierung mit Auftreten von lokoregionären Metastasen und Fernmetastasen.

Durch ein flächendeckendes Hautkrebsscreening kann die Diagnose ggf. zu einem Zeitpunkt erfolgen, zu dem noch keine Metastasierung erfolgt bzw. das Metastasierungsrisiko gering ist und aufgrund der guten Therapiemöglichkeiten in frühen Stadien die Morbidität und Mortalität reduziert werden [10, 11]. In Deutschland wird seit Juli 2008 für alle gesetzlich Versicherten ab dem 35. Lebensjahr zweijährlich ein Hautkrebsscreening angeboten [12].

Klassifizierung des malignen Melanoms

Entsprechend der Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) werden vier Subtypen des kutanen malignen Melanoms unterschieden: das superfiziell spreitende Melanom, das noduläre Melanom, das Lentigo-maligna-Melanom und das akral-lentiginöse Melanom. Darüber hinaus finden sich Mischformen und nicht klassifizierbare andere Formen des Melanoms [13].

Tumordicke, Tumorulzeration, Mitoserate und Ausmaß der Metastasierung sind prognostische Faktoren für den Verlauf der Erkrankung [14-16], die in die Stadieneinteilung von malignen Melanomen (TNM-Klassifikation) und darauf basierend auch in die international akzeptierte Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) Eingang gefunden haben. In Tabelle 3-A ist die aktuelle AJCC-Klassifikation in der Version von 2009 nach Balch et al. 2009 [14] dargestellt, wie sie auch in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ aufgeführt ist [17]. Am 01.01.2018 wird eine neue Version der AJCC-Klassifikation eingeführt [18].

Tabelle 3-A: AJCC-Stadieneinteilung des malignen Melanoms

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
0	In-situ-Tumoren	keine	keine
IA	≤ 1,0 mm, keine Ulzeration	keine	keine
IB	≤ 1,0 mm mit Ulzeration oder Mitoserate / mm ² ≥ 1 1,01 – 2,0 mm, keine Ulzeration	keine keine	keine keine
IIA	1,01 – 2,0 mm mit Ulzeration 2,01 – 4,0 mm, keine Ulzeration	keine keine	keine keine
IIB	2,01 – 4,0 mm mit Ulzeration > 4,0 mm, keine Ulzeration	keine keine	keine keine
IIC	> 4,0 mm mit Ulzeration	keine	keine
IIIA	jede Tumordicke, keine Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
IIIB	jede Tumordicke mit Ulzeration	mikroskopische Metastasen (klinisch okkult) in bis zu 3 Lymphknoten	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen	keine
	jede Tumordicke, keine Ulzeration	keine, aber Satelliten- und/oder In-transit- Metastasen	keine

Stadium	Primärtumor (pT)	Regionäre Lymphknotenmetastasen (N)	Fernmetastasen (M)
IIIC	jede Tumordicke mit Ulzeration	bis zu 3 makroskopische nodale Metastasen oder Satellit(en) oder In-transit-Metastase(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen	keine
	jede Tumordicke ± Ulzeration	4 oder mehr makroskopische nodale Metastasen oder verbackene Lymphknoten oder Satelliten und/oder In-transit-Metastasen mit regionären Lymphknotenmetastasen	keine
IV			Fernmetastasen
Quelle: AWMF et al. 2016 [17] als deutsche Übersetzung der AJCC-Klassifikation von 2009 [14]			

Stadium III bildet eine heterogene Patientengruppe ab und wird in Abhängigkeit vom Vorliegen von Ulzerationen und dem Ausmaß der lokoregionären Metastasierung im Bereich der Lymphknoten und der Haut in die Stadien IIIA, IIIB und IIIC unterteilt (Tabelle 3-A). Ulzerierte Melanome zeichnen sich hierbei durch ein größeres Metastasierungsrisiko aus [15].

Bis einschließlich Stadium III sind alle Stadien des Melanoms dadurch gekennzeichnet, dass keine Fernmetastasen festgestellt wurden (M0). Stadium IV ist allein durch die Fernmetastasierung des Tumors gekennzeichnet (M1). Nach den Vorgaben des AJCC wird bei Fernmetastasen wegen der schlechten Prognose auf eine weitere Unterteilung des Stadiums IV verzichtet, allerdings werden entsprechend der M-Klassifikation folgende Kategorien gemäß der Lokalisation der Metastasen und den Serumwerten der Lactatdehydrogenase (LDH) unterschieden: M1a bei Fernmetastasen in Haut, Subkutis oder Lymphknoten jenseits der regionären Lymphknoten, M1b bei Lungenmetastasen und M1c bei jeder/allen Fernmetastase(n) anderer Lokalisation oder bei Fernmetastase(n) jeder Lokalisation mit erhöhten Serumwerten der LDH.

Für die Population, die der Datenbank der AJCC zur Analyse von Prognosefaktoren zugrunde liegt, wurden Überlebensraten für die verschiedenen Stadien berechnet [14]. Die 10-Jahres-Überlebensrate fällt von Stadium IA bis Stadium IIC von 93 % auf 39 %. Die 5-Jahres-Überlebensraten für die Stadien IIIA, IIIB und IIIC betragen 78 %, 59 % bzw. 40 %. Hinsichtlich der 1-Jahres-Überlebensrate haben Patienten mit bereits metastasierter Erkrankung im Stadium M1a die bessere Prognose, während Patienten im Stadium M1c die schlechteste Prognose aufweisen. Die 1-Jahres-Überlebensrate bei 7972 Patienten im Stadium IV betrug 62 % in der Kategorie M1a, 53 % in der Kategorie M1b und 33 % in der Kategorie M1c [14]. Eine Meta-Analyse ermittelte für Patienten im Stadium IV eine 1-Jahres-Überlebensrate von 25 % [7]. Die Überlebensunterschiede zwischen den verschiedenen M-Kategorien des Stadiums VI werden häufig als Stratifizierungsmerkmal in klinischen Studien verwendet [14].

Weitere Prognosefaktoren sind Geschlecht und Alter: Frauen weisen eine bessere Prognose auf als Männer, wobei dieser Unterschied im Alter über 60 Jahre abnimmt, und jüngere Patienten haben eine bessere Prognose als ältere Patienten [14]. Ferner hat sich auch der LDH-Spiegel im

Serum – bei dessen Erhöhung im Stadium IV stets eine Einstufung in den Schweregrad M1c erfolgt [14] – als Prognosefaktor erwiesen. Die 1- und 2-Jahres-Überlebensraten betrugen im gesamten Stadium IV bei normalem LDH-Spiegel 65 % bzw. 40 % Prozent, bei erhöhten LDH-Werten 32 % bzw. 18 % [14].

Charakterisierung der Zielpopulation

OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert [19].

Im vorliegenden Dossier erfolgt ausschließlich die Nutzenbewertung für die BRAFwt-Teilpopulation (therapienaiv). Somit lautet die Zielpopulation:

Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor.

Definition des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms

Das Anwendungsgebiet des „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms“ lässt sich durch die AJCC-Stadienklassifikation nicht eindeutig beschreiben, da es sowohl eine therapeutische Komponente (nicht resezierbar) als auch eine Komponente der Klassifizierung nach dem TNM-Schema (metastasiert) erfasst. Die AJCC-Klassifikation berücksichtigt jedoch ausschließlich das TNM-Schema.

Beim „fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanom“ handelt es sich also um eine klinisch-therapeutische Definition, die den Therapieempfehlungen der Leitlinien entspricht: Für Patienten mit malignen Melanomen ist im Sinne eines kurativen Ansatzes in allen Stadien das primäre therapeutische Ziel eine R0-Resektion, d.h. eine Entfernung des Tumors im Gesunden. Gemäß den Leitlinien ist eine systemische Therapie indiziert, wenn im Stadium III (nachgewiesene Mikrometastasen) oder IV (nachgewiesene Fernmetastasen) keine R0-Resektion mehr möglich ist [17]. Bei diesen Patienten handelt es sich dann um Patienten mit „fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom“, im Folgenden verkürzt als „fortgeschrittenes Melanom“ bezeichnet.

Der G-BA hatte in seinen Beschlüssen zu Vemurafenib [20, 21] und Ipilimumab [22] ebenso wie das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in der Dossierbewertung zu Nivolumab [23] und der 1. Dossierbewertung zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab [24] kommentiert, dass auch, wenn auch nur zu einem eher geringen Anteil, bei Patienten in früheren Krankheitsstadien (Stadium I oder II) Tumore nicht resezierbar sein könnten. Auch aus Sicht von B-MS erscheint dieses in Einzelfällen als möglich, allerdings ist diese Konstellation im klinischen Alltag eher selten und erfordert eine individuelle Entscheidung hinsichtlich des therapeutischen Ansatzes. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst zudem die Krankheitsstadien I und II explizit nicht, da diese Stadien nicht als „fortgeschritten“ anzusehen sind. Patienten in „niedrigem Ausbreitungsstadium“ (AJCC-Stadium I und II) werden daher nicht als Teil der Zielpopulation betrachtet, da es sich bei ihnen nicht um Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung handelt.

Obwohl eine Unterscheidung in therapienaive (nicht vorbehandelte) sowie vorbehandelte Patienten, darunter sowohl Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor, kein primäres und alleiniges Entscheidungskriterium für bzw. gegen eine Therapieoption darstellt, insbesondere auch gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ mit Stand Juli 2016 [17], werden diese Patienteneigenschaften im Folgenden kurz beschrieben.

Therapienaive Patienten

Laut Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sind nur diejenigen Patienten als therapienaiv (nicht vorbehandelt) anzusehen, die zuvor keine systemische Therapie im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben [25]. Somit umfassen therapienaive Patienten auch solche Patienten, bei denen in einem früheren Stadium der Erkrankung (Stadium I oder II) bereits eine Behandlung des Melanoms erfolgte, bei denen die Erkrankung jedoch zwischenzeitlich fortgeschritten ist und das fortgeschrittene Stadium III oder IV erreicht haben. Ebenso gehören Patienten, die bei der Erstdiagnose des Melanoms bereits ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung erreicht haben, zu dieser Population.

Vorbehandelte Patienten

Die Definition „vorbehandelt“ ergibt sich komplementär aus der Definition „therapienaiv“: Zu den vorbehandelten Patienten gehören alle, bei denen bereits mindestens eine systemische antineoplastische Therapie im fortgeschrittenen Stadium des Melanoms durchgeführt wurde und der Tumor nicht ansprach oder nach dieser Behandlung progredient wurde.

BRAF-V600-Mutation

Eine mögliche therapeutische Relevanz der BRAF-V600-Mutation – d.h. einer Mutation einer Proteinkinase im zellulären Signalweg, die in gesunden Zellen das normale Wachstum und Überleben der Zelle reguliert – ist v.a. darin begründet, dass seit 2011 spezifische BRAF-Inhibitoren (Vemurafenib und Dabrafenib) sowie seit 2015 MEK-Inhibitoren (Trametinib und Cobimetinib für die Kombinationstherapie) verfügbar sind, die das unkontrollierte Zellwachstum von Tumoren mit BRAF-V600-Mutation unterbinden können [26-29]. BRAF-Inhibitoren sollen allerdings gemäß aktueller S3-Leitlinie nur noch in Kombination mit einem MEK-Inhibitor eingesetzt werden [17].

Es wird geschätzt, dass bei 30 bis 70 % der Melanome eine BRAF-V600-Mutation zu finden ist [30], wobei für die Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 entsprechend der Spruchpraxis des G-BA von 46 % ausgegangen wird [20, 21, 31-33].

Für Nivolumab und Ipilimumab sind aufgrund ihres Wirkmechanismus als Checkpoint-Modifizierer keine direkten Interaktionen mit Prozessen oder Folgen einer BRAF-V600-Mutation absehbar [19, 34]. So zeigte sich in der RCT CA209-067 kein Beleg für eine Effektmодifikation für das Subgruppenmerkmal BRAF Status (Abschnitt 4.3.1.3.2 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Ein unterschiedlicher Effekt der Behandlungen zwischen den Subgruppen ist somit nicht belegt und folglich stellt der BRAF Status keinen prädiktiven Faktor für das Behandlungsergebnis dar (Abschnitt 3.1.2 und Abschnitt 4.4 in Modul 4 E vom 14.06.2017).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutische Optionen im Stadium des fortgeschrittenen Melanoms

Kann im Stadium IV keine R0-Resektion durchgeführt werden, besteht gemäß aktueller deutscher S3-Leitlinie die Indikation zur systemischen Therapie [17]. In Untergruppen von Patienten im Stadium III mit ausgeprägter lokoregionärer Metastasierung, die eine R0-Resektion unmöglich macht, kann ebenfalls ein systemischer antineoplastischer Ansatz notwendig sein. Diese Patienten werden nach Aussage von Experten analog zu den Empfehlungen für das fernmetastasierte Stadium IV behandelt [17].

Gemäß S3-Leitlinie wird nach der Überprüfung der Option einer Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren eine Therapie mit einem PD-1-inhibierenden Antikörper (Nivolumab oder Pembrolizumab) als Monotherapie oder in Kombination mit dem CTLA-4-inhibierenden Antikörper Ipilimumab unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und dem Vorbehandlungsstatus empfohlen [17]. Für die Kombination mit Ipilimumab ist nur Nivolumab zugelassen [19, 35, 36].

Darüber hinaus stehen bei Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor zusätzliche therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. Als zugelassene Substanzen sind aktuell die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib sowie die MEK-Inhibitoren Cobimetinib (in Kombination mit Vemurafenib) und Trametinib (als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib) verfügbar. Gemäß den Empfehlungen in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie soll die Therapie mit einem BRAF-Inhibitor nur noch in Kombination mit einem MEK-Inhibitor erfolgen [17].

Die BRAF-Inhibitoren wirken hochspezifisch nur auf Zellen mit aktivierender BRAF-V600-Mutation [30], weshalb sie ausschließlich Patienten mit entsprechender Mutation zur Verfügung stehen. Das bedeutet, dass BRAF-Inhibitoren bei über der Hälfte der Patienten mit Melanom keine Therapieoption darstellen. Eine gezielte molekulare Therapie ist, zumindest nach Maßgabe des Wirkmechanismus, bei Tyrosinkinase KIT (CKIT)-Mutation mit Imatinib möglich [17, 37, 38]. Imatinib ist für diese Anwendung in Deutschland allerdings nicht zugelassen und wird voraussichtlich u.a. aufgrund der Zulassung der PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab bzw. der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zukünftig eine untergeordnete Rolle spielen [17].

Da gemäß S3-Leitlinie aktuell keine vergleichenden Studien zum Einsatz der neuen Therapieoptionen wie Signaltransduktionsinhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren vorliegen und auch keine Daten zu deren sequentielltem Einsatz existieren, kann ein konkreter

sequentieller Therapiealgorithmus derzeit nicht abgeleitet werden [17]. So soll die Therapieentscheidung bzw. die Entscheidung zur Therapiesequenz von der klinischen Beurteilung der Tumorlast und der Progression geleitet werden. Zudem sollten molekulare Tumorsubtypen berücksichtigt werden. Der Einschluss in klinische Studien mit experimentellen Substanzen soll stets geprüft werden. Bei allen Systemtherapien sind die Vor- und Nachteile, insbesondere hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Substanzen, patientenindividuell abzuwägen [17].

Für Patienten mit einem fortgeschrittenen Melanom werden in der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) verschiedene Chemotherapieregimes genannt, wobei die Monotherapie mit Dacarbazin als bisherige Standardtherapie gilt. Nachrangig erwähnt werden verschiedene Polychemotherapien, die im Vergleich zur Monotherapie höhere Ansprechraten zeigen, jedoch kein signifikant längeres Gesamtüberleben bei deutlich erhöhter Toxizität aufweisen. Der Stellenwert der Mono- und Polychemotherapien ist aufgrund neuer Evidenz deutlich herabgestuft: Nur wenn überlegene Therapieoptionen wie PD-1-inhibierende Antikörper oder BRAF-/MEK-Inhibitoren nicht infrage kommen, kann eine Monotherapie mit Dacarbazin bzw. eine Polychemotherapie angeboten werden. Sowohl die Mono- als auch die Polychemotherapie sind nur mit Empfehlungsgrad 0 ausgewiesen („Empfehlung offen“) [17]. Die Beschlussfassung des G-BA zu Pembrolizumab bestätigt, dass Dacarbazin bei therapienaiven Patienten keine ZVT im Anwendungsgebiet mehr darstellt [39].

In der Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (V1.2017) [38] werden unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus die PD-1-inhibierenden Antikörper Nivolumab und Pembrolizumab als Therapie in der Kategorie 1 (einstimmiger NCCN-Konsensusentscheid auf Basis einer Evidenz mit hohem Evidenzlevel) in der Erstlinien- sowie in der Kategorie 2A (einstimmiger NCCN-Konsensusentscheid auf Basis einer Evidenz mit niedrigerem Evidenzlevel) in der Zweitlinien-Therapie genannt. Ipilimumab wird als Therapieoption in der Kategorie 2A in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie genannt [38]. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wird als Therapieoption in der Kategorie 2A sowohl in der Erstlinien- als auch in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie aufgeführt. Eine zielgerichtete Therapie bei BRAF-V600-Mutation mit Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (seit September 2015 auch in Deutschland zugelassen) bzw. mit Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (seit November 2015 auch in Deutschland zugelassen) wird in der Erstlinien-Therapie und der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapie jeweils als bevorzugte Therapie in der Kategorie 1 genannt, wenn ein frühzeitiges Ansprechen klinisch erforderlich ist. Die Monotherapie mit Vemurafenib bzw. Dabrafenib wird nur noch dann empfohlen, wenn Kontraindikationen gegenüber den Kombinationstherapien vorliegen und eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren nicht infrage kommt.

In der aktuellen Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) mit Stand Juli 2015 werden Nivolumab sowie Ipilimumab ebenfalls unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus und unabhängig vom Vorbehandlungsstatus (therapienaiv oder vorbehandelt) empfohlen; als zielgerichtete Therapie bei BRAF-V600-Mutation und hoher Krankheitslast

wird die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ebenfalls in der ESMO-Leitlinie empfohlen [40-42].

Die Leitlinie des National Collaborating Centre for Cancer (NCCC) [43], das im Auftrag des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) arbeitet, stammt aus dem Jahr 2015 und enthält noch keine Empfehlungen zu den erst in diesem Jahr hinzugekommenen Therapieoptionen einer Immuntherapie mit PD-1-inhibierenden Antikörpern oder einer zielgerichteten Therapie mit der Kombination aus BRAF- und MEK-Inhibitoren.

Therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms

Vor Zulassung der neuen Substanzen im Jahr 2011 hatten Patienten im fortgeschrittenen Stadium eine sehr schlechte Prognose: Das 1-Jahres-Überleben lag bei etwa 25 % [7]. Patienten wurde primär der Einschluss in klinische Studien empfohlen.

Bereits 2011 hat die Zulassung des CTLA-4-inhibierenden Antikörpers Ipilimumab die Behandlung des malignen Melanoms nachhaltig verändert und gab Patienten mit fortgeschrittenem Melanom erstmalig die Chance auf Langzeitüberleben [44]. Für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor stehen seit 2012 bzw. 2013 zudem die zielgerichteten BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib zur Verfügung sowie seit 2015 die Kombinationstherapien aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib bzw. Dabrafenib in Kombination mit Trametinib). Ebenfalls seit 2015 zugelassen sind die Immunonkologika (PD-1-inhibierende Antikörper) Nivolumab sowie Pembrolizumab jeweils als Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus.

Für viele Patienten kann jedoch auch mit den zugelassenen innovativen Therapien noch kein lang anhaltendes Therapieansprechen und Langzeitüberleben erreicht werden [45]. Mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht seit Mai 2016 eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die sowohl unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus als auch unabhängig vom Vorbehandlungsstatus zugelassen ist [19]. Insbesondere für die Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor ist diese weitere Therapieoption vonnöten, da bei diesen Patienten der Einsatz der BRAF-/MEK-Inhibitoren nicht infrage kommt und folglich die Therapieoptionen begrenzter sind. Außer der Kombinationstherapie werden in der klinischen Praxis gemäß den Empfehlungen in der aktuellen S3-Leitlinie in der ersten Linie zumeist Nivolumab oder Pembrolizumab eingesetzt; in der zweiten Linie wird in der klinischen Praxis häufig Ipilimumab eingesetzt [17, 46]. Dies bedeutet in vielen Fällen de facto eine Sequenztherapie aus einem PD-1-inhibierenden Antikörper gefolgt von Ipilimumab, die wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, eine erhöhte Belastung der Patienten durch UE bedeuten kann. Aber auch für die Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor stellt die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eine sehr wichtige Therapieoption dar, da es unter der Therapie mit BRAF-/MEK-Inhibitoren häufig zu Resistenzbildung kommt [47] und somit ebenfalls der Bedarf für eine weitere effektive Therapieoption besteht.

Für eine valide Aussage zum Gesamtüberleben sind die Ergebnisse aus der Studie CA209-067 für den Vergleich von Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab aufgrund der noch zu kurzen

Beobachtungsdauer derzeit noch zu unreif. Die Studie und die erforderliche Beobachtungszeit für den Nachweis signifikanter Vorteile war bezüglich der primären Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben nicht für diesen Vergleich, sondern für die Vergleiche von Nivolumab+Ipilimumab vs. Ipilimumab und Nivolumab vs. Ipilimumab geplant (Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war Ipilimumab als einziger Checkpoint-Inhibitor zugelassen und zugleich immunonkologischer Therapiestandard beim fortgeschrittenen Melanom. Die Anzahl der Todesfälle für Nivolumab+Ipilimumab und Nivolumab liegt deutlich unter der Anzahl Todesfälle für Ipilimumab, das mediane Gesamtüberleben war für beide Arme noch nicht erreicht (Abschnitt 4.4 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Daher ist eine längere Beobachtungsdauer erforderlich, um signifikante Vorteile für den nicht geplanten Vergleich Nivolumab+Ipilimumab vs. Nivolumab nachzuweisen. Derzeit zeigt sich insgesamt ein positiver Trend zu Gunsten der Kombinationstherapie für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Langzeitüberlebens, der durch das noch nicht erreichte mediane Überleben, den numerischen Vorteil bei der 24-Monats-Überlebensrate sowie einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens und einem verbesserten Ansprechen untermauert wird.

Etwas reifere Ergebnisse zum Gesamtüberleben werden zeitnah auf Basis des im Mai 2017 erfolgten 36-Monats-Datenschnitts vorliegen. Das insbesondere durch die langfristigen Wirkungsaspekte des immunonkologischen Therapieansatzes begründete Erfordernis einer mehrjährigen Beobachtungsdauer für eine valide Aussage zum Gesamtüberleben könnte mit dem voraussichtlich nach 5 Jahren Nachbeobachtung erfolgenden Datenschnitt erfüllt werden. Auch die EMA weist auf den hohen Anteil zensierter Patienten (59 % im Nivolumab+Ipilimumab-Arm) in der Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 28-Monats-Datenschnitts im September 2016 hin und fordert deshalb die Einreichung der Daten aus dem Datenschnitt nach 5 Jahren Nachbeobachtung, sobald diese vorliegen [48].

Die unter der Kombinationstherapie gegenüber Nivolumab vermehrt auftretenden UE wirken sich nicht in einer klinisch relevanten Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu Nivolumab aus. Zudem sind die UE i.d.R. behandelbar und ein Großteil der Patienten profitiert auch nach einem Therapieabbruch wegen UE von einem lang anhaltenden Ansprechen (Abschnitt 4.3.1.3.1 und Abschnitt 4.4 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Zusammengefasst bedeutet dies eine deutliche patientenrelevante Verbesserung, insbesondere basierend auf dem positiven Trend für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Langzeitüberlebens durch die Kombinationstherapie.

Zudem wurde die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab bereits kurz nach der Zulassung im Mai 2016 in der im Juli 2016 veröffentlichten aktuellen S3-Leitlinie empfohlen [17], wodurch der Stellenwert dieser Therapieoption bestätigt wird. Somit kann der bestehende Versorgungsbedarf sowohl bei therapie-naiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus insgesamt in größerem Umfang als bisher gedeckt werden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das maligne Melanom ist eine häufige Krebserkrankung in Deutschland und liegt bei den Frauen mit einem prozentualen Anteil von 4,6 % und bei den Männern von 4,1 % jeweils an fünfter Stelle aller Krebsneuerkrankungen [8]. Bundesweite epidemiologische Daten zum fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) malignen Melanom bei Erwachsenen in Deutschland liegen nicht vor.

Die zur Darstellung der Inzidenz und Prävalenz herangezogenen Datenquellen differenzieren zunächst nicht nach Krankheitsstadien oder Resezierbarkeit des Tumors. Deshalb beziehen sich die weiteren Darstellungen im Anwendungsgebiet zunächst auf die Erkrankung des malignen Melanoms in der Gesamtheit. Die Prognose der Erkrankungshäufigkeit bis zum Jahr 2022 wird anschließend ebenfalls auf alle Patienten mit malignem Melanom bezogen.

Zur Berechnung der Zielpopulation werden im Weiteren zusätzlich recherchierte Datenquellen diskutiert und herangezogen, da sich die Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auf erwachsene Patienten mit malignem Melanom beschränkt, die sich in einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Stadium befinden.

Inzidenz des malignen Melanoms in Deutschland

Nach den aktuellen Datenauswertungen der Krebsregisterdaten, publiziert im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI), erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland 10 470 Frauen und 10 940 Männer (gesamt: 21 410 Personen) an einem malignen Melanom in allen Krankheitsstadien (AJCC-Stadien I bis IV) [49]. Dies entspricht einer jährlichen rohen Neuerkrankungsrate von 25,4 pro 100 000 für Frauen und 27,7 pro 100 000 für Männer. Unter der Annahme gleichbleibender Erkrankungsraten ab 2013 für beide Geschlechter (alle Altersgruppen) geht die Prognose für das Jahr 2020 von 10 700 Neuerkrankungen bei Frauen und von 11 900 Neuerkrankungen bei Männern (gesamt: 22 600 Personen) aus [49].

Hinzu kommen noch etwa 6000 in situ Melanome, die noch frühzeitiger mehrheitlich bei Frauen entdeckt wurden; diese in situ Melanome (AJCC-Stadium 0) werden bei den Publikationen von RKI und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.(GEKID) ausgeschlossen und daher nicht berichtet [8, 50, 51].

In Deutschland liegt das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2013 für Frauen bei 60 Jahren und für Männer bei 64 Jahren [49]. Das höhere Erkrankungsrisiko und die deutlich höheren Erkrankungsraten jüngerer Frauen (< 55 Jahre) und älterer Männer (> 55 Jahre) schlägt sich darin nieder, dass Männer im Mittel 4 Jahre später erkranken als Frauen [49, 52, 53]. Die altersspezifischen jährlichen Neuerkrankungsraten nach Geschlecht sind in der Abbildung 3-1 dargestellt.

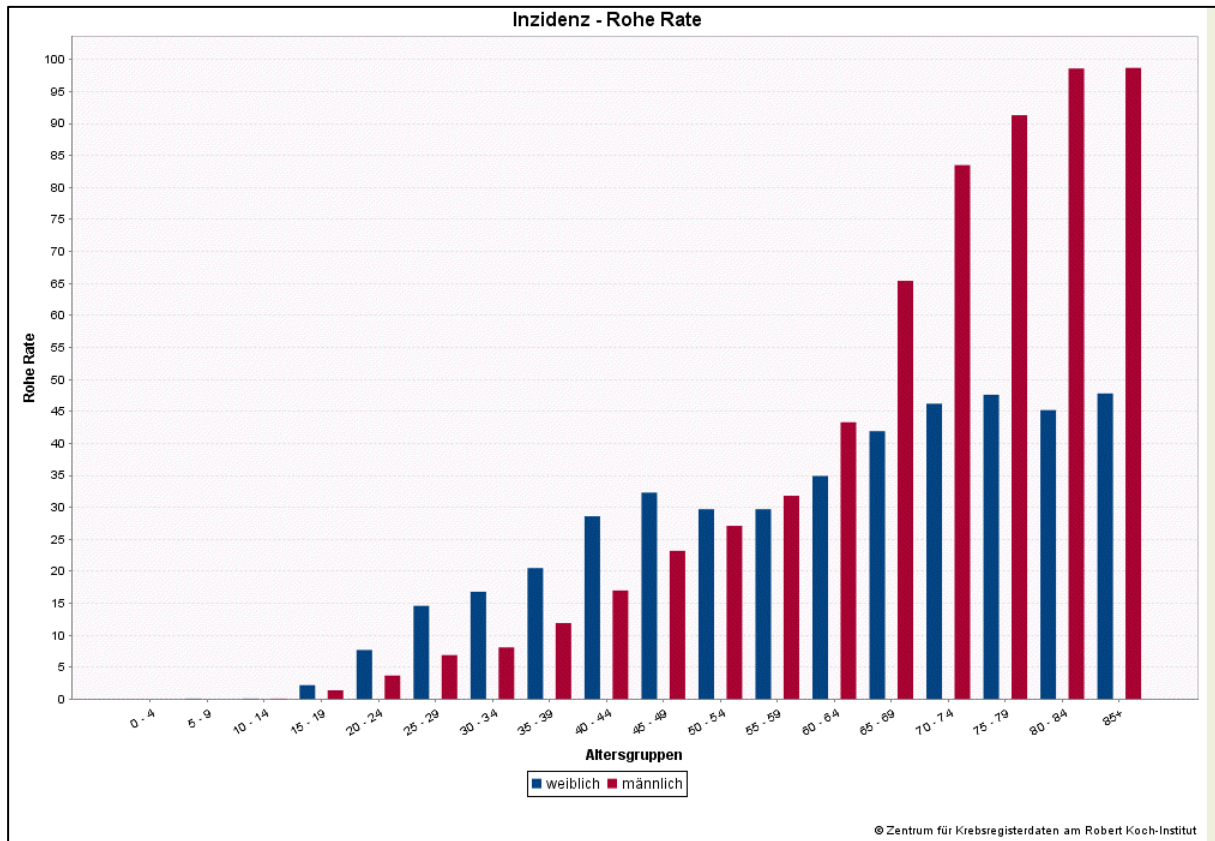


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (jeweils pro 100 000 Einwohner), ICD-10 C43 (AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2013.

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [53]

Während das mittlere Erkrankungsalter im Jahr 2000 noch bei 58 Jahren für Männer und 56 Jahren für Frauen lag, stieg es bis zum Jahr 2008 kontinuierlich auf 66 Jahre bei Männern und 60 Jahre bei Frauen [54-56]. Bei den Männern blieb das mittlere Erkrankungsalter in den Jahren 2009 und 2010 mit 66 Jahren konstant und stieg im Jahr 2012 leicht auf 67 Jahre; bei den Frauen sank es auf 58 Jahre im Jahr 2010 und stieg im Jahr 2012 leicht auf 59 Jahre [8, 51, 54-56]. Im Jahr 2013 sank das mittlere Erkrankungsalter dann bei den Männern auf 64 Jahre; das mittlere Erkrankungsalter bei den Frauen stieg erneut leicht auf 60 Jahre an [49].

Einen vergleichbaren Trend beschreiben Breitbart et al. 2012: In einer Untersuchung zu den Auswirkungen eines flächendeckenden Hautkrebsscreenings nimmt die Inzidenz neudiagnostizierter Fälle insbesondere bei Frauen und jungen Patienten zu [11]. Ob sich das mittlere Erkrankungsalter in den folgenden Jahren zumindest nicht weiter nach oben verschieben wird, ist derzeit in der Diskussion.

Von 1980 bis 2004 stieg die absolute Zahl der jährlichen Neuerkrankungen an malignem Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) altersstandardisiert nach Europastandard um etwa das Vierfache bei Frauen und etwa das Dreifache bei Männern an [57]. Die Auswertung der Jahre 2003 bis 2013 ergab einen Anstieg der Inzidenz für das maligne Melanom sowohl bei Frauen als auch bei Männern [58]. Allein im Jahr 2008 ist eine deutliche Zunahme der Erkrankungshäufigkeit um ca. 25 – 30 % zu verzeichnen, wobei die Sterberaten relativ konstant verlaufen, wie Abbildung 3-2 zu entnehmen ist [58]. Der aktuelle Trend der durchschnittlichen jährlichen Veränderung der altersstandardisierten Rate zwischen 2003 und 2013 zeigt einen Anstieg von 4,3 % bei Frauen und 4,7 % bei Männern [49]. Als Hauptursachen für den Anstieg der gemeldeten Inzidenz kann auf die zunehmende Belastung der Haut durch den Risikofaktor UV-Strahlen, insbesondere in der Kindheit und Jugend, sowie auf die verstärkte Aufmerksamkeit gegenüber verdächtigen Hautveränderungen sowohl bei der Bevölkerung als auch bei Ärzten zurückgeführt werden.

Zusätzlich haben seit 2008 gesetzlich krankenversicherte Personen ab dem 35. Lebensjahr alle 2 Jahre Anspruch auf eine ärztliche Untersuchung der Haut. Die sprunghaft gestiegene Anzahl der Neuerkrankungen, die im Jahr 2008 zu verzeichnen ist, kann als Folge der vermehrt gestellten Erstdiagnosen im Rahmen dieser Screeninguntersuchung interpretiert werden. Intention des Hautkrebsscreenings ist es, Patienten rechtzeitig in einem frühen Stadium der Erkrankung zu erkennen, damit diese eine kurative Therapie erhalten können. Auch wenn ein messbarer positiver Einfluss durch Aufklärung, Vorsorge und Früherkennung in den kommenden Jahren noch abzuwarten ist, darf angenommen werden, dass die Früherkennungsmaßnahmen dazu führen können, dass die Neudiagnose von Melanomen in einem bereits fortgeschrittenen, späten Stadium zukünftig abnehmen wird.

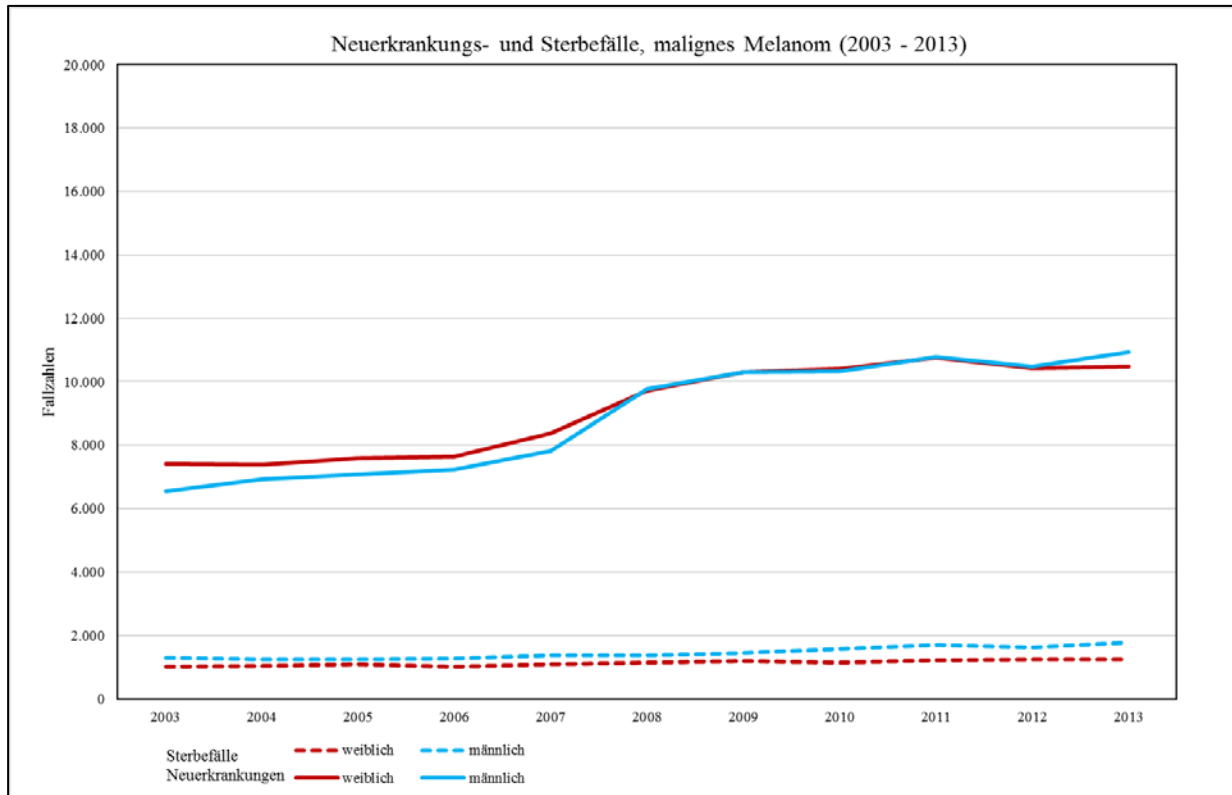


Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle, malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV), Deutschland 2003-2013.

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [58]

Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland

Die Recherche nach aktuellen Angaben zur Prävalenz des malignen Melanoms ergab für das Jahr 2013 eine 5-Jahres-Prävalenz von 48 246 Frauen und von 46 405 Männern (insgesamt 94 651 Personen) [59]. D.h. bei der angegebenen Anzahl von Frauen bzw. Männern war in den 5 vorausgegangenen Jahren ein malignes Melanom diagnostiziert worden (5-Jahres-Prävalenz), wobei die AJCC-Stadien I bis IV der Erkrankung berücksichtigt wurden [59].

Die nachstehende Tabelle 3-B weist für Deutschland verschiedene Periodenprävalenzen für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) aus [60].

Tabelle 3-B: Periodenprävalenz des malignen Melanoms (AJCC-Stadien I bis IV) nach Geschlecht und Altersgruppen. Zahl der Erkrankten in Deutschland 2013, RKI

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	2-Jahres-Prävalenz	3-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz
Frauen				
0 - 44	2372	4546	6764	10 728
45 - 54	2011	4002	5966	9643
55 - 64	1711	3397	5031	8066
65 - 74	2022	3947	5784	9315
75+	2192	4310	6508	10 494
Gesamt	10 308	20 202	30 053	48 246
Männer				
0 - 44	1318	2410	3552	5566
45 - 54	1648	3082	4509	6912
55 - 64	1901	3691	5428	8440
65 - 74	2973	5728	8346	13 308
75+	2757	5285	7698	12 179
Gesamt	10 597	20 196	29 533	46 405
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [60]				

Ein Anstieg der Prävalenz in den letzten Jahren ist nach Darstellung des RKI mit der steigenden Inzidenz, der verbesserten Überlebensrate und demografischen Veränderungen begründbar [49, 55, 57]. Da die Inzidenz des malignen Melanoms bei etwa gleichbleibender Sterberate von 2003 bis 2013 anstieg (Abbildung 3-2), ist ebenso von einer steigenden Prävalenz des malignen Melanoms nach 2013 auszugehen. Denn die 5-Jahres-Prävalenz war von insgesamt 72 393 Personen im Jahr 2008 über insgesamt 78 155 Personen im Jahr 2009, insgesamt 83 522 Personen im Jahr 2010, insgesamt 89 323 Personen im Jahr 2011, insgesamt 93 154 Personen im Jahr 2012 auf insgesamt 94 651 im Jahr 2013 [59] angestiegen. Dies entspricht einem Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz um rund 31 % vom Jahr 2008 bis zum Jahr 2013.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Schätzung der Inzidenz und Prävalenz in den nächsten 5 Jahren

Wie oben beschrieben, konnten aktuelle Inzidenzangaben zum malignen Melanom in veröffentlichten Datenquellen des RKI und GEKID identifiziert werden. Diese Quellen stellen die Grundlage dar, um die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre (2018 bis 2022) in einer eigenen Berechnung abzuschätzen. Die Daten des RKI und GEKID weichen leicht voneinander ab, weshalb die Inzidenz für die nächsten 5 Jahre im Folgenden mit beiden Datenquellen jeweils separat modelliert wird. Die Ergebnisse dieser beiden Varianten sind als Spannbreite (Untergrenze bzw. Obergrenze) für die Entwicklung der Inzidenz in den Jahren 2018 bis 2022 anzusehen, womit die Schätzung realistisch sein dürfte. Aus methodischer Sicht sind die Grundannahmen und die Vorgehensweisen nachfolgend beschrieben.

Inzidenzprognose, Variante 1: Daten GEKID

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre in Variante 1 stellen die publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) der GEKID (Stand der Datenbank: März 2016) für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen (siehe Abbildung 3-3) [50]. Der Übersichtlichkeit halber sind zunächst die Inzidenzdaten aus den Jahren 2003 bis 2013 in einer Abbildung (Abbildung 3-3) visualisiert.

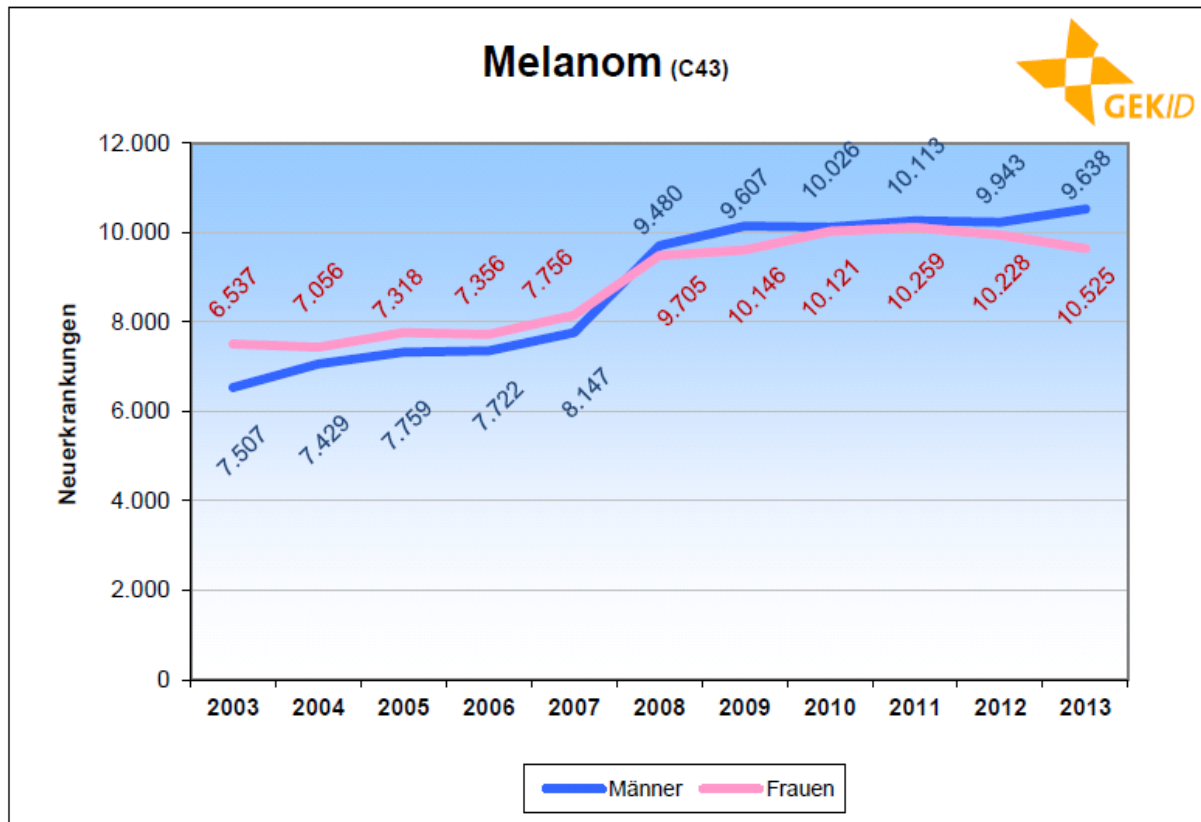


Abbildung 3-3: Neuerkrankungen an malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2003 bis 2013

Quelle: GEKID [50]

Anmerkung: Die Anzahl der Neuerkrankungen in der Abbildung ist jeweils den falschen Farben zugeordnet; d.h. die blauen Zahlen entsprechen der Anzahl der Neuerkrankungen bei den Frauen und die roten Zahlen entsprechen der Anzahl an Neuerkrankungen bei den Männern.

Abbildung 3-3 ist zu entnehmen, dass nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten sprunghaft zunahm und auch in den Jahren 2009 bis 2013 höher als in den Jahren vor 2008 lag.

Für die Abschätzung der Inzidenz in den nächsten 5 Jahren ist es daher notwendig, eine realistische Annahme zur Weiterentwicklung des Trendverlaufes zu treffen. Aus diesem Grund werden für die Trendprognose die Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings, also aus den Jahren 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013 zu Grunde gelegt (Tabelle 3-C). Diese 6 Datenpunkte stellen die Grundlage für eine lineare Regression dar, mittels derer die Inzidenz, getrennt nach Frauen und Männern, für die zukünftigen Jahre bis 2022 abgeschätzt wird. Eine Abschätzung der Trendentwicklung unter Berücksichtigung von früheren Daten spiegelt die Realität nicht adäquat wider, da dies wegen der sprunghaften Zunahme im Jahr 2008 zu einer Überschätzung der Neuerkrankungen in den folgenden Jahren führen würde.

Tabelle 3-C: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, GEKID

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9705	9480	19 185
2009	10 146	9607	19 753
2010	10 121	10 026	20 147
2011	10 259	10 113	20 372
2012	10 228	9943	20 171
2013	10 525	9638	20 163
Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: März 2016) [61]			

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-C dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 128,1832x - 247\,548,3858$ ($R^2 = 0,8069$)

Frauen: $y = 53,9144x - 98\,593,7626$ ($R^2 = 0,1518$)

Die Regression weist bei den Männern ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,8069$ und bei den Frauen von $R^2 = 0,1518$ auf. Damit können rund 81 % bzw. rund 15 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden. Die schwache Korrelation bei den Frauen lässt sich durch die abnehmende Zahl der Neuerkrankungen in den beiden letzten gegenüber den davorliegenden Jahren 2010 und 2011 erklären und wird im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2018 bis 2022 die in Tabelle 3-D aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der GEKID-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-D: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis der GEKID-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2018	11 125	10 205	21 331
2019	11 253	10 259	21 513
2020	11 382	10 313	21 695
2021	11 510	10 367	21 877
2022	11 638	10 421	22 059
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf GEKID (Stand der Datenbank: März 2016) [61]			

Inzidenzprognose, Variante 2: Daten RKI

Die Basis für die Inzidenzberechnung der nächsten 5 Jahre stellen in Variante 2 die aktuellsten publizierten Fallzahlen für Deutschland (Neuerkrankungen) des ZfKD im RKI (Stand der Datenbank: 03.11.2016) für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) dar, getrennt nach Männern und Frauen. Es wurden wie in Variante 1 nur publizierte Daten nach Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 herangezogen. Die Daten sind in Tabelle 3-E zusammengefasst [62].

Tabelle 3-E: Malignes Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) – Neuerkrankungen in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	9759	9723	19 484
2009	10 303	10 310	20 618
2010	10 324	10 403	20 729
2011	10 783	10 756	21 546
2012	10 475	10 436	20 914
2013	10 947	10 470	21 425
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [62]			

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-E dargestellten Zahlen zu Neuerkrankungen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die Anzahl der Neuerkrankungen und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 197,5714x - 386\,785,5238$ ($R^2 = 0,7838$)

Frauen: $y = 127,6000x - 246\,190,1333$ ($R^2 = 0,4878$)

Die Regression weist bei den Männern ein Bestimmtheitsmaß von $R^2 = 0,7838$ und bei den Frauen von $R^2 = 0,4878$ auf. Damit können rund 78 % bzw. rund 49 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden. Die vergleichsweise schwache Korrelation bei den Frauen lässt sich durch die abnehmende Zahl der Neuerkrankungen in den beiden letzten gegenüber dem davorliegenden Jahr 2011 erklären und wird im Rahmen der Inzidenzschätzung in Form von Varianten bewusst in Kauf genommen.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2018 bis 2022 die in Tabelle 3-F aufgeführten Inzidenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern kann nach dieser Berechnung auf Basis der RKI-Daten eine Inzidenzzunahme in den kommenden Jahren erwartet werden.

Tabelle 3-F: Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis der RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2018	11 914	11 307	23 221
2019	12 111	11 434	23 545
2020	12 309	11 562	23 871
2021	12 506	11 689	24 195
2022	12 704	11 817	24 521
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [62]			

Die Ergebnisse für die modellierten Inzidenzdaten der Jahre 2018 bis 2022 in beiden Varianten sind in Tabelle 3-G zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-G: Gegenüberstellung der Varianten zur Prognose der Inzidenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) bei Männern und Frauen zusammen für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnungen auf Basis von GEKID- und RKI-Daten

Jahr	Untergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von GEKID-Daten (Variante 1)	Obergrenze – Inzidenzschätzung auf Basis von RKI-Daten (Variante 2)
2018	21 331	23 221
2019	21 513	23 545
2020	21 695	23 871
2021	21 877	24 195
2022	22 059	24 521
Quelle: Eigene Berechnungen basierend auf GEKID-Daten (Stand der Datenbank: März 2016) [61] und Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [62]		

Als Untergrenze der inzidenten Fälle von malignem Melanom (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) können demnach im Jahr 2022 insgesamt 22 059 erwartet werden, während die Obergrenze auf insgesamt 24 521 hinweist (Tabelle 3-G).

Dass die berechnete Spanne eine plausible Prognose der Inzidenz darstellt, zeigt ein Vergleich der berechneten Inzidenzschätzung für das Jahr 2020 mit der Prognose aus dem „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des ZfKD im RKI für das Jahr 2020: Die dort prognostizierte Anzahl von insgesamt 22 600 Neuerkrankungen (10 700 Frauen und 11 900 Männer) liegt genau in der berechneten Spanne von 21 695 – 23 871 Neuerkrankungen (Tabelle 3-G, [49]).

Prognose zur 5-Jahres-Prävalenz

Die Basis der Prävalenzschätzung für die nächsten 5 Jahre stellen die aktuellsten publizierten 5-Jahres-Prävalenzdaten des ZfKD im RKI für das maligne Melanom (AJCC-Stadien I bis IV) (Stand der Datenbank: 03.11.2016), getrennt nach Männern und Frauen, für die Jahre 2008 bis 2013 in Deutschland dar [59]. Andere verwertbare Prävalenzangaben für Deutschland konnten nach ausführlicher Recherche nicht identifiziert werden. Da sich die nachfolgende Modellierung der Prävalenzentwicklung auf Angaben von 5-Jahres-Prävalenzen bezieht, ist diese Berechnung in ihrer Interpretation Limitationen unterworfen.

Um die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz in den kommenden 5 Jahren abzubilden, wurde analog zur Vorgehensweise bei der Inzidenzberechnung eine lineare Regression basierend auf den publizierten Daten der 5-Jahres-Prävalenz des RKI für die Jahre 2008, 2009, 2010, 2011, 2012 und 2013 berechnet (Tabelle 3-H). Auch für diese Prognose wurden keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet, um eine Überschätzung zu vermeiden.

Tabelle 3-H: 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2008 bis 2013, RKI

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2008	34 686	37 707	72 393
2009	37 709	40 446	78 155
2010	40 468	43 054	83 522
2011	43 446	45 877	89 323
2012	45 517	47 637	93 154
2013	46 405	48 246	94 651
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [59]			

Die lineare Regression über die in Tabelle 3-H dargestellten 5-Jahres-Prävalenzen pro Jahr ergab folgende Gleichungen nach Geschlecht, wobei y die 5-Jahres-Prävalenz und x das Jahr bezeichnet:

Männer: $y = 2428,4857x - 4\,841\,098,6952$ ($R^2 = 0,9759$)

Frauen: $y = 2202,6000x - 4\,384\,499,4667$ ($R^2 = 0,9678$)

Die Regression weist sowohl bei den Männern als auch den Frauen jeweils ein sehr gutes Bestimmtheitsmaß ($R^2 = 0,9759$ bzw. $R^2 = 0,9678$) auf. Damit kann nahezu 100 % der Gesamtvariabilität bei Männern und Frauen durch das jeweilige Modell erklärt werden.

Auf Basis der genannten Gleichungen werden für die Jahre 2018 bis 2022 die in Tabelle 3-I aufgeführten 5-Jahres-Prävalenzen erhalten. Sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern

kann nach dieser Schätzung auf Basis der RKI-Daten eine Zunahme der 5-Jahres-Prävalenz von 119 933 Personen insgesamt auf 138 457 Personen insgesamt in den kommenden Jahren erwartet werden, wobei die Zunahme bei den Frauen mit 8811 Personen etwas geringer ausfällt als bei den Männern mit 9714 Personen.

Tabelle 3-I: Prognose der 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022, eigene Berechnung auf Basis von RKI-Daten

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
2018	59 585	60 347	119 933
2019	62 014	62 550	124 564
2020	64 442	64 753	129 195
2021	66 871	66 955	133 826
2022	69 299	69 158	138 457
Quelle: Eigene Berechnung basierend auf Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Stand der Datenbank: 03.11.2016) [59]			

Die vorgelegte Prävalenzprognose beruht auf der linearen Extrapolation von Angaben des RKI zur 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms unter Berücksichtigung aller Stadien I bis IV der Jahre 2008 bis 2013. Die Prognose ist mit Unsicherheiten behaftet. Denn bei dieser Vorgehensweise wurde vorausgesetzt, dass sich die Inzidenz, die Melanom-Mortalität und die Bevölkerung ab dem Jahr 2018 analog zum Zeitraum von 2008 bis 2013 entwickeln. Diese Unsicherheiten wurden in Kauf genommen, da bei einem alternativen Ansatz keine geringere Unsicherheit zu erwarten wäre. Bei dem alternativen Ansatz basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz von 2008, der Prognose der Inzidenzraten und der Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt wäre zusätzlich noch eine eigenständige Prognose der Melanom-Mortalität für die Modellierung notwendig gewesen. Somit wäre die verminderte Unsicherheit durch Verwendung der Bevölkerungsvorausberechnung durch die Prognose der Melanom-Mortalität wieder erhöht worden.

Die prognostizierten 5-Jahres-Prävalenzen des malignen Melanoms (ICD-10 C43, AJCC-Stadien I bis IV) in Deutschland für die Jahre 2018 bis 2022 (Tabelle 3-I) im Vergleich zu den publizierten 5-Jahres-Prävalenzen für die Jahre 2008 bis 2013 (Tabelle 3-H) scheinen zunächst hoch. Die 2013 publizierte 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 war jedoch bereits höher als die 2012 prognostizierte 5-Jahres-Prävalenz für das 2012. So betrug die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2010 insgesamt 78 900 Personen (38 200 Männer und 40 700 Frauen) laut RKI und GEKID [51], während die Prognose für das Jahr 2012 insgesamt 73 100 Personen (36 200 Männer und 37 000 Frauen) laut RKI und GEKID umfasste [56]. Insgesamt sollten die vorgelegten Prognosen der 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2018 bis 2022 (Tabelle 3-I) daher konservativ interpretiert und als Obergrenze der Prävalenzentwicklung angesehen werden.

Auch wenn in den Prognosen zur 5-Jahres-Prävalenz keine publizierten Daten vor der Einführung des Hautkrebsscreenings im Jahr 2008 verwendet wurden, kann der zu erwartende Effekt des Hautkrebsscreenings noch nicht adäquat abgebildet werden. Es ist zu erwarten, dass der Anteil der Patienten, die erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung neu diagnostiziert werden, künftig geringer wird, da sie vermehrt bereits in früheren Stadien diagnostiziert werden und einem kurativen Ansatz zugänglich sind. Dieser anzunehmende Trend kann in der Prognose der Inzidenz und der Prävalenz allerdings nicht hinreichend abgebildet werden, da die für eine solche Modellierung erforderlichen stadienspezifischen Daten fehlen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Nivolumab+Ipilimumab	980 – 1175	856 – 1026
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Laut IQWiG beläuft sich die Anzahl der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf insgesamt ca. 2500 bis 4500 Patienten (ca. 2000 bis 3000 vorbehandelte und 500 bis 1500 therapienaive Patienten) [23-25]. Hierfür zitiert das IQWiG die ca. 2000 bis 3000 vorbehandelten Patienten sowie die 500 bis 1500 therapienaiven Patienten aus den Dossierbewertungen zu Ipilimumab vom 13.03.2014 und zu Nivolumab vom 13.10.2015 [23, 25]. Die Gesamtzahl weicht jedoch insbesondere bei der Obergrenze erheblich von der ursprünglichen Spruchpraxis des G-BA im Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2012 ab [63]. Dort wurde eine Gesamtzahl der vorbehandelten Patienten von ca. 3100 angegeben, die nach damaliger Definition des Begriffs „vorbehandelt“ auch die heute als „therapienaiv“ bezeichneten Patienten umfasst. So bezog sich der Begriff „vorbehandelt“ ursprünglich auf eine Vorbehandlung unabhängig davon, in welchem Stadium diese erfolgt ist. Die geänderte Definition „vorbehandelt“ bezieht sich allerdings nur mehr auf eine Vorbehandlung, die im fortgeschrittenen Stadium des malignen Melanoms erfolgt ist. Folglich handelt es sich bei den heute „therapienaiven“ Patienten um diejenigen, die zuvor noch keine Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms erhalten haben, ggf. aber eine Therapie in früheren Stadien. Aufgrund des gegenüber dem ersten Bewertungsverfahren zu Ipilimumab abgeänderten Verständnisses des Begriffs „Vorbehandlung“ sind die 500 bis 1500 therapienaiven GKV-Patienten daher in der Gesamtzahl von ca. 3100 Patienten mit fortgeschrittenem Melanom enthalten. Eine Änderung der Spruchpraxis des G-BA aufgrund der geänderten Definition des Begriffs „Vorbehandlung“ zwischen dem ersten (2012) [63] und dem zweiten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2014 [64] führte allerdings zu den o.g. Populationsgrößen von ca. 2000 bis 3000 vorbehandelten und 500 bis 1500 therapienaiven Patienten im zweiten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2014 [64]. Die Obergrenze der vom IQWiG angegebenen Spanne für therapienaive und vorbehandelte Patienten zusammen liegt bei 4500 Patienten und somit um ca. 50 % über der im ersten Beschluss zu Ipilimumab im Jahr 2012 vom G-BA festgelegten Populationsgröße.

Aufgrund der divergierenden Patientenzahlen werden für die Angaben zur Anzahl der (GKV)-Patienten in der Zielpopulation in Tabelle 3-1 die im Folgenden dargestellten eigenen Berechnungen von B-MS herangezogen.

Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen

Die Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen im Referenzjahr insgesamt setzt sich zusammen aus zwei Gruppen:

- A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und
- B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten).

In die Berechnungen zur Quantifizierung der Teilpopulation fließen die nachfolgend beschriebenen Daten ein. Da keine aktuellen bundesweiten Angaben zur Inzidenz bzw. zur Prävalenz therapienaiver Patienten mit malignem Melanom nach dem fortgeschrittenen Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit identifiziert werden konnten, wurden recherchierte Datenquellen bzw. Informationen zu den einzelnen Fragestellungen herangezogen. Die Quantifizierung der Teilpopulation von therapienaiven Erwachsenen mit „fortgeschrittenen“ Melanomen i.S.d. Charakterisierung in Abschnitt 3.2.1 – d.h. nicht resezierbaren Melanomen in Stadien III und IV – wurde daher in mehreren konsekutiven Schritten vorgenommen. Diese Herangehensweise ist mit Limitationen behaftet, weshalb die zu den einzelnen Punkten herangezogenen Quellen erläutert und Unsicherheiten diskutiert werden.

A. Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten)

Daten zur bundesweiten Inzidenz in Deutschland können weder zu einzelnen Erkrankungsstadien (hier III + IV) noch zum Anteil der davon R0-resezierbaren Patienten identifiziert werden. Daher wurde zunächst (1.) die Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen ermittelt. Im nächsten Schritt (2.) wurde der Anteil der Stadien III sowie IV erhoben und im Anschluss (3.) der Anteil der nicht R0-resezierbaren Patienten in den Stadien III sowie IV geschätzt.

1. Inzidente Patienten – Gesamtinzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen

Als Grundlage für die Berechnung der Gesamtinzidenz der Erkrankung bei Erwachsenen dienen die aktuellsten Daten der GEKID (Stand der Datenbank: März 2016), getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht, für das Jahr 2013 (Tabelle 3-J) [61]. Die Inzidenz bei Erwachsenen ermittelt sich (getrennt nach Geschlecht) aus der Fallzahl gesamt minus der Altersgruppen 0 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre und für die anteilige Berücksichtigung der 15- bis 17-Jährigen, also von 3/5 der Fälle in der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Die berechnete Inzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Männern liegt bei 10 497 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 9608 Fällen, was einer Gesamtinzidenz von 20 105 Fällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr entspricht. Bei geschätzten Fallzahlen, die anhand von Prozentangaben ermittelt wurden, erfolgte in Modul 3 E grundsätzlich eine Abrundung der Patientenzahlen.

Tabelle 3-J: Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland (Inzidenz) für das Jahr 2013 auf Basis von GEKID-Daten

Altersgruppen in Jahren	männlich (n)	weiblich (n)
0 – 4	2	0
5 – 9	2	4
10 – 14	7	2
15 – 19	28	40
20 – 24	57	133
25 – 29	160	309
30 – 34	177	378
35 – 39	258	403
40 – 44	435	661
45 – 49	801	1010
50 – 54	875	878
55 – 59	850	794
60 – 64	993	838
65 – 69	1249	827
70 – 74	1770	1153
75 – 79	1479	969
80 – 84	852	533
85 +	530	707
Fallzahl gesamt	10 525	9 638
Fallzahl $\geq$ 18 Jahre, berechnet	10 497	9608
Quelle: GEKID (Stand der Datenbank: März 2016) [61]		

2. Inzidente Patienten – Inzidenz von malignem Melanom bei Erwachsenen in Krankheitsstadien III und IV

Die Suche nach relevanten Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle nach Stadium ergab verwertbare Daten der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT) aus insgesamt 23 bevölkerungs- und 7 einrichtungsbezogenen klinischen Krebsregistern in 10 Bundesländern im Zeitraum 2002 bis 2011 [65]. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 61 895 Patienten analysiert. Tabelle 3-K zeigt die Anzahl inzidenter Patienten nach Stadium I bis IV, wobei Fälle mit unbekanntem Stadium ($n = 12\,499$) sowie Fälle in Stadium 0 (In-situ-Tumoren), die nicht in den Inzidenz- und Prävalenzangaben von RKI und GEKID und damit auch nicht in Tabelle 3-J enthalten sind, ausgeschlossen wurden.

Tabelle 3-K: AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom, Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V., Daten für die Jahre 2002 bis 2011

Krankheitsstadium	Anzahl inzidenter Fälle (n)	Anteil des jeweiligen Stadiums ^a
Stadium I	25 681	67,7 %
Stadium II	7352	19,4 %
Stadium III	3555	9,4 %
Stadium IV	1359	3,6 %
Stadium I bis IV	37 947	100,0 %
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. Quelle: Eigene Berechnungen nach Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. [65]		

Zusammenfassend zeigt Tabelle 3-K, dass sich 9,4 % der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits in Stadium III und 3,6 % der Patienten in Stadium IV befinden. Überträgt man diese Aufteilung auf die Gesamtinzidenz des malignen Melanoms bei erwachsenen Patienten, die für das Jahr 2013 in Deutschland mit 20 105 Fällen (10 497 Männer und 9608 Frauen) berechnet wurde (Tabelle 3-J), besteht demnach zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 9,4 % von 20 105 = 1883 Erwachsenen bereits eine Erkrankung in Stadium III und bei 3,6 % von 20 105 = 720 Patienten in Stadium IV.

3. Inzidente Patienten mit fortgeschrittenem Melanom – Nicht resezierbare Patienten in Krankheitsstadien III und IV

Die chirurgische Resektion des Tumorgewebes ist bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten in den Stadien I, II und III möglich und ist deshalb als Therapie der Wahl anzusehen. Aufgrund besonderer Konstellationen (z.B. Lokalisation des Tumors) kann es jedoch vorkommen, dass bereits in diesen Stadien keine Resezierbarkeit mehr möglich ist. Dies trifft jedoch nur für eine geringe Anzahl von Patienten in den Stadien I, II, IIIA und IIIB zu (Tabelle 3-L) und wird im Folgenden vernachlässigt, da es sich in diesen Stadien nicht um Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen handelt. Im Stadium IIIC ist die Krebserkrankung bereits häufig so weit fortgeschritten, dass nach Daten von Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17) für die US-Bevölkerung bei 5,4 % der Patienten keine Resezierbarkeit mehr gegeben ist. Bei Patienten im Stadium IV, bei denen eine Fernmetastasierung vorliegt, ist eine mögliche R0-Resektion von Tumorgewebe bzw. Metastasen im Sinne eines kurativen Therapieansatzes nur bei einer Minderheit von Patienten möglich. Die Daten nach SEER17 [32] weisen für das Stadium IV keine Angaben zur Resezierbarkeit aus (Tabelle 3-L). Äquivalente Angaben zur Resezierbarkeit des malignen Melanoms für Patienten in Deutschland konnten über eine Literaturrecherche nicht identifiziert werden. Mangels Daten zum Anteil der Resezierbarkeit des Tumors im Stadium IV (Tabelle 3-L) werden diese Patienten komplett der Gruppe nicht resezierbarer Patienten zugerechnet (Tabelle 3-M). Diese Vorgehensweise hat keine Überschätzung der Anzahl der Patienten zur Folge, da Patienten in Stadium IV (metastasiert) laut Definition von fortgeschrittenem Melanom als „nicht resezierbar oder metastasiert“ ohnehin von der Zielindikation umfasst sind.

Die Daten der ADT zur AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom enthalten keine Angaben zu den jeweiligen Substadien A, B oder C (Tabelle 3-K). Daher wurden Daten des Tumorregisters München [66] herangezogen, welche die Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums (A, B oder C) am Hauptstadium (I, II oder III) erlauben (Tabelle 3-L), da keine nationalen Daten vorhanden sind.

Tabelle 3-L: Nicht-Resezierbarkeit entsprechend AJCC-Stadienverteilung bei inzidenten Fällen mit malignem Melanom (SEER17) und Daten vom Tumorregister München (Jahre 1998 bis 2012)

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil nicht resezierbarer Patienten (SEER17) ^a	Anzahl Patienten nach Substadien (Tumorregister München) ^b	Anteil nach Substadium (Tumorregister München) ^c
Stadium I			
Stadium IA	2,5 %	2052	63,3 %
Stadium IB	0,6 %	1189	36,7 %
Stadium II			
Stadium IIA	1,7 %	521	52,0 %
Stadium IIB	1,3 %	374	37,3 %
Stadium IIC	1,4 %	107	10,7 %
Stadium III			
Stadium IIIA	1,8 %	74	31,1 %
Stadium IIIB	1,0 %	106	44,5 %
Stadium IIIC	5,4 %	58	24,4 %
Stadium IV	keine Angabe		
a) Roche Pharma AG 2012 [32]. b) Tumorregister München 2013 (Stand der Datenbank: 30.04.2013) [66]: Gemeldete Fälle mit Angabe Substadium. c) Eigene Berechnungen auf Basis von Tumorregister München 2013 [66]. AJCC = American Joint Committee on Cancer; SEER = Surveillance Epidemiology and End Results			

Es ist zu betonen, dass die Verwendung der Daten vom Tumorregister München mehreren Limitationen unterliegt, da sich die Daten auf das epidemiologische Einzugsgebiet im Raum München beziehen. Des Weiteren ist der Anteil der gemeldeten, nicht klassifizierbaren Fälle (pTN-Angaben unzureichend oder keine Angabe) mit 53,9 % hoch. Unklar ist, ob bestimmte Stadien in diesen nicht klassifizierbaren Daten besonders über- oder unterrepräsentiert sind. Eine zusätzliche Unsicherheit ist nach Angaben des Tumorregisters dadurch gegeben, dass 9,4 % der Fälle zwar den Stadien I oder III zugeordnet werden können, jedoch keine Subklassifizierung innerhalb der Stadien möglich ist [66]. Aufgrund dieser Umstände beruht die im Folgenden dargestellte Abschätzung ausschließlich auf den inklusive Substadien gemeldeten Fällen im Tumorregister München. Ungenauigkeiten sind daher nicht auszuschließen.

Tabelle 3-M fasst die Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV zusammen. Hierzu wurden die Anteile der jeweiligen Stadien III sowie IV (Tabelle 3-K), der entsprechenden Substadien (Tabelle 3-L) und der Nicht-Resezierbarkeit nach Substadium (Tabelle 3-L) nacheinander auf die Gesamtinzidenz von malignem Melanom (Stadien I bis IV) bei Erwachsenen (Tabelle 3-J) bezogen.

Tabelle 3-M: Herleitung der Anzahl von neu-diagnostizierten nicht resezierbaren Erwachsenen mit Melanom in Stadien III und IV

AJCC-Krankheitsstadium	Anteil des Stadiums an Stadien I bis IV ^a	Anzahl Patienten nach Stadium ^b	Anteil des jeweiligen Substadiums ^c	Anzahl Patienten nach Substadium ^b	Anteil nicht resezierbarer Patienten ^c	Anzahl nicht resezierbarer Patienten ^b
<i>I bis IV gesamt</i> (Tabelle 3-J)		20 105				
III	9,4 %	1883				
IIIA			31,1 %	586	1,8 %	11
IIIB			44,5 %	839	1,0 %	8
IIIC			24,4 %	459	5,4 %	25
IV	3,6 %	720			100 %	720
III und IV zusammen						764
a) Werte aus Tabelle 3-K. b) Eigene Berechnungen. c) Werte aus Tabelle 3-L. AJCC = American Joint Committee on Cancer						

Die Gruppe der Erwachsenen mit neu-diagnostizierten fortgeschrittenen Melanomen (inzidente Patienten), die definitionsgemäß therapienaiv sind, umfasst demnach 764 Patienten auf Basis des Jahres 2013 (Tabelle 3-M).

B. Gruppe der Erwachsenen mit therapienaiven fortgeschrittenen Melanomen, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Diese Patientengruppe wurde ebenfalls in mehreren Schritten quantifiziert. Zunächst (1.) wurde die Anzahl der erwachsenen Patienten in Stadium III und IV inkl. progredienter Fälle abgeschätzt, die nicht erst im selben Jahr (Referenzjahr) erkrankt sind. Basis dafür ist die Anzahl der erwachsenen Patienten, die innerhalb des Referenzjahres am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. Im nächsten Schritt (2.) wird dann die Anzahl der Teilpopulation therapienaiver Erwachsener ermittelt.

1. Prävalente Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle

Zunächst wurde die Anzahl der Erwachsenen abgeschätzt, die im Jahr 2013 am malignen Melanom verstorben und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren. In Tabelle 3-N finden sich die Angaben der amtlichen Todesursachenstatistik [67]. Die Sterbefälle bei Erwachsenen ermitteln sich (getrennt nach Geschlecht) grundsätzlich aus der Fallzahl gesamt minus der Fallzahlen in den Altersgruppen < 1 Jahr, 1 – 4 Jahre, 5 – 9 Jahre, 10 – 14 Jahre sowie anteilig 3/5 in der Altersgruppe 15 – 19 Jahre. Die berechnete Anzahl von Sterbefällen aufgrund von malignem Melanom bei erwachsenen Männern liegt bei 1787 Fällen und bei erwachsenen Frauen bei 1254 Fällen, was einer Gesamtzahl von 3041 Sterbefällen bei erwachsenen Patienten für das Referenzjahr 2013 entspricht. Für alle weiteren Berechnungsschritte wird davon ausgegangen, dass diese Sterbefälle ausschließlich auf fortgeschrittene Krankheitsstadien zurückgehen.

Tabelle 3-N: Sterbefälle im Jahr 2013 aufgrund von malignem Melanom

Altersgruppen in Jahren	männlich (n)	weiblich (n)
< 1	0	0
1 – 4	0	0
5 – 9	0	0
10 – 14	0	0
15 – 19	0	1
20 – 24	1	2
25 – 29	9	5
30 – 34	15	10
35 – 39	19	20
40 – 44	37	39
45 – 49	71	66
50 – 54	119	73
55 – 59	113	74
60 – 64	156	79
65 – 69	194	106
70 – 74	318	150
75 – 79	300	179
80 – 84	227	152
85 – 89	144	179
90 +	64	120
Fallzahl gesamt	1787	1255
Fallzahl $\geq$ 18 Jahre, berechnet	1787	1254
Quelle: Statistisches Bundesamt [67]		

Um die Anzahl der Erwachsenen abzuschätzen, die innerhalb des Referenzjahres 2013 am malignen Melanom Stadien III und IV verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (Tabelle 3-O), wurde im ersten Schritt die Gesamtzahl von 3041 Sterbefällen, die bei erwachsenen Patienten auf ein fortgeschrittenes malignes Melanom zurückgeführt werden, um die geschätzte Anzahl von Sterbefällen der inzidenten Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen im Jahr 2013 reduziert. Danach wurde davon ausgehend die Anzahl prävalenter Patienten abgeschätzt.

Tabelle 3-O: Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2013 erkrankt waren, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten)

Charakteristika der Patienten mit malignem Melanom	Anzahl (n) ^a
Gestorbene Erwachsene im Jahr 2013 in Stadien III und IV (Tabelle 3-N)	3041
Gestorbene Erwachsene in Stadium III, die im Jahr 2013 erkrankt sind [1883 * (1 - 92,5 %) = 141]	- 141
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV, die im Jahr 2013 erkrankt sind [720 * (1 - 25,5 %) = 536]	- 536
Erwachsene in Stadien III und IV, die im Jahr 2013 verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle)	2364
Stadium III	
Gestorbene Erwachsene in Stadium III im Jahr 2013, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2364 * 21,6 % = 511]	511
Erwachsene in Stadium III im Jahr 2013, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [511 / (1 - 92,5 %) = 6811]	6811
Stadium IV	
Gestorbene Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2013, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [2364 * 78,4 % = 1853]	1853
Erwachsene in Stadium IV im Jahr 2013, die nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) [1853 / (1 - 25,5 %) = 2487]	2487
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Sterbefälle (Tabelle 3-N), der inzidenten Patienten in Stadien III und IV (Tabelle 3-M), der 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III [68] und 25,5 % in Stadium IV [7] sowie der Annahme, dass sich die verstorbenen 2364 prävalenten Patienten im umgekehrten Verhältnis der jeweiligen 1-Jahres-Überlebensraten auf die Stadien III und IV verteilen (demnach entfallen 21,6 % der Sterbefälle auf Stadium III und 78,4 % auf Stadium IV)	

Für den ersten Schritt wurden die inzidenten Fälle bei Erwachsenen in Stadium III und IV für das Referenzjahr 2013 aus Tabelle 3-M sowie die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate von 92,5 % in Stadium III [68] und 25,5 % in Stadium IV [7] herangezogen. Danach verbleiben $3041 - [1883 * (1 - 92,5 \%)] - [720 * (1 - 25,5 \%)] = 2364$ Patienten in Stadien III und IV, die innerhalb des Referenzjahres 2013 an einem fortgeschrittenen malignen Melanom verstorben sind und nicht erst im selben Jahr erkrankt waren (inkl. progredienter Fälle) (Tabelle 3-O). Ausgehend von dieser Anzahl verstorbener Patienten wurde die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten im Jahr 2013 in fortgeschrittenen Stadien abgeschätzt. Die amtliche Todesursachenstatistik enthält jedoch keine Angaben zum Krankheitsstadium der am malignen Melanom verstorbenen Patienten. Daher wurde die Annahme getroffen, dass die jeweilige 1-Jahres-Überlebensrate der Stadien III und IV ebenso Aufschluss auf die Verteilung der Patienten nach Krankheitsstadien geben kann: Da die 1-Jahres-Überlebensrate in Stadium III (92,5 %) 3,6-mal so groß wie die des Stadiums IV (25,5 %) ist, kann der Schluss erlaubt werden, dass im Vergleich zur Patientenzahl des Stadiums IV auch 3,6-mal so viele Patienten der im Jahr 2013 verstorbenen 2364 prävalenten Patienten dem Stadium III zugeordnet werden können. D.h. 21,6 % oder 511 Sterbefälle entfallen auf Stadium III und 78,4 % oder 1853

Sterbefälle auf Stadium IV. Diese Vorgehensweise ist zweifellos mit Unsicherheiten verbunden. Jedoch stellt sie unter den gegebenen Umständen einen plausiblen Ansatz dar, um ausgehend von den Sterbefällen die jeweilige Anzahl prävalenter Patienten getrennt nach Stadium III und IV näherungsweise abzuschätzen. Diese Trennung nach Stadien ist insofern wichtig und daher auch notwendig, da in Stadium III nur zwischen 1,0 % und 5,4 % der Patienten nicht resezierbar sind [32] und damit zur Zielpopulation gehören, während dies in Stadium IV bei allen Patienten der Fall ist.

Wird nun die jeweilige Anzahl der Sterbefälle im Jahr 2013 durch die stadienspezifische 1-Jahres-Sterberate (1 minus 1-Jahres-Überlebensrate) dividiert, resultieren 6811 prävalente Patienten in Stadium III und 2487 prävalente Patienten in Stadium IV. Die Abschätzung der Anzahl von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Melanom, die nicht erst im Jahr 2013 erkrankt sind, inkl. progredienter Fälle (prävalente Patienten) ist in Tabelle 3-O zusammengefasst.

2. *Prävalente Patienten – Therapienaive nicht resezierbare Erwachsene in fortgeschrittenen Krankheitsstadien inkl. progredienter Fälle*

Die Ermittlung der Anzahl prävalenter therapienaiver nicht resezierbarer Erwachsener in Stadien III und IV ist in Tabelle 3-P zusammengefasst. Zunächst wurde die Anzahl nicht resezierbarer prävalenter Patienten in Stadium III abgeschätzt. Der Anteil resezierbarer Patienten in Stadium III bemisst sich in Abhängigkeit vom jeweiligen Substadium (Tabelle 3-M). Die Verteilung der prävalenten Patienten in Stadium III auf das jeweilige Substadium ist jedoch unbekannt (Tabelle 3-O). Daher wurde dieser Unsicherheit dadurch Rechnung getragen, indem der Anteil von 1,0 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIB als Minimum und der Anteil von 5,4 % nicht resezierbarer Patienten in Stadium IIIC als Maximum der Spannbreite angesetzt wurde (Tabelle 3-L). Es resultieren zwischen 68 und 368 nicht resezierbare prävalente Patienten in Stadium III. Von den 2487 prävalenten Patienten in Stadium IV sind 100 % nicht resezierbar (Tabelle 3-M). Die Addition der eben berechneten Populationen nicht resezierbarer prävalenter Patienten der Stadien III und IV ergibt insgesamt zwischen 2555 und 2855 Patienten, bei denen anschließend der Anteil *ohne* systemische Vorbehandlung abzuschätzen war.

In der Recherche zur Häufigkeit der systemischen Vorbehandlung von Patienten mit malignem Melanom in Deutschland konnte die Studie von Livingstone et al. [69] identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine prospektive deutschlandweite Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom, die im April 2008 initiiert wurde. Von den 114 teilnehmenden dermatologischen Zentren hatten im Jahr 2010 insgesamt 81 Zentren Verlaufsdaten zu den rekrutierten Patienten (N = 1006) dokumentiert. Danach erhielten im Jahr 2008 innerhalb der ersten 6 Monate nach Diagnose von den 95 Patienten in Stadium III insgesamt 54 Patienten eine systemische Behandlung, und von den 18 Patienten, die bis zum Jahr 2010 einen Progress zu Stadium III erlitten hatten, erhielten 7 Patienten eine systemische bzw. chemotherapeutische Behandlung [69]. Von den insgesamt 113 Patienten in Stadium III erhielten demnach 61 Patienten (54 %) eine systemische Behandlung. Hierbei handelt es sich um kleine bis sehr kleine Stichprobengrößen. Daher wurde zur Berücksichtigung von Unsicherheit das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der Wahrscheinlichkeit einer

systemischen bzw. chemotherapeutischen Behandlung [$p = 61 / 113 = 0,5398$ (54 %)] unter der Annahme der Normalverteilungsapproximation einer Binomialverteilung ermittelt. Diese Annahme ist statthaft, da die Voraussetzungen [$n * p > 5$ und $n * (1 - p) > 5$] erfüllt sind:

- $n * p = 113 * 0,5398 = 61$
- $n * (1 - p) = 113 * (1 - 0,5398) = 113 * 0,4602 = 52$

Nach der Formel $95\text{ %-KI} = p \pm 1,96 * \{[p * (1 - p)] / (n - 1)\}^{0,5}$ resultieren dann folgende Grenzen des 95 %-KI:

- als Untergrenze des 95 %-KI ein Wert von $p_u = 0,4475$ (44,8 %)
- als Obergrenze des 95 %-KI ein Wert von $p_o = 0,6321$ (63,2 %)

In Ermangelung von Informationen zur systemischen Vorbehandlung von Patienten in Stadium IV wurde auch bei diesen Patienten die Spannweite von 44,8 % als Minimum und 63,2 % als Maximum für den Anteil der Patienten mit systemischer Vorbehandlung angenommen. Ausgehend von den 2555 bis 2855 nicht resezierbaren prävalenten erwachsenen Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen (Tabelle 3-P) sind demnach zwischen 1144 und 1805 erwachsene Patienten vorbehandelt. Entsprechend beläuft sich die Zahl *therapienaiver* nicht resezierbarer prävalenter Patienten mit malignem Melanom in Stadien III und IV zusammen auf 1050 bis 1412 Erwachsene (Tabelle 3-P).

Tabelle 3-P: Abschätzung der Anzahl der prävalenten terapienaiven Erwachsenen mit nicht resezierbarem Melanom in fortgeschrittenen Krankheitsstadien

Charakteristika der Patienten mit mMEL im Jahr 2013	Anzahl (n) ^a
Stadium III	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	6811
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 1,0 %, Max. 5,4 % [32]]	68 – 368
Stadium IV	
Prävalente Erwachsene (Tabelle 3-O)	2487
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene [100 % laut Tabelle 3-M]	2487
Stadien III und IV gesamt	
Nicht resezierbare prävalente Erwachsene	2555 – 2855
Vorbehandelte nicht resezierbare prävalente Erwachsene [Min. 44,8 %, Max. 63,2 % [69]]	1144 – 1805
Therapienaive nicht resezierbare prävalente Erwachsene	1050 – 1412
a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. Max. = Maximum; Min. = Minimum; mMEL = malignes Melanom Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der jeweiligen Anzahl prävalenter Erwachsener in den Stadien III und IV (Tabelle 3-O), der Resezierbarkeit in Stadium III [32] sowie des Anteils der Patienten mit systemischer bzw. chemotherapeutischer Vorbehandlung [69]	

Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (neu-diagnostizierte und prävalente Patienten)

Die Berechnung der Anzahl der therapienaiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt (inzidente und prävalente Patienten) findet sich in Tabelle 3-Q. Die neu-diagnostizierten (inzidenten) erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-M), die definitionsgemäß therapienaiv sind, und die prävalenten therapienaiven erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Melanom (Tabelle 3-P) ergeben zusammen eine Teilpopulation von 1814 bis 2175 Patienten.

BRAF-V600-Mutation gemäß G-BA Definition

Gemäß Spruchpraxis des G-BA wurde der von Menzies et al. berichtete Anteil von 46 % der Patienten mit BRAF-V600-Mutation [20, 21, 31-33] und somit ein Anteil von 54 % der Patienten ohne BRAF-V600-Mutation zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, d.h. therapienaive erwachsene Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor, herangezogen. Wird dieser Anteil von 54 % auf die ermittelte Teilpopulation der therapienaiven erwachsenen Patienten von 1814 bis 2175 Patienten übertragen, so ergibt sich eine Anzahl von 980 bis 1175 Patienten für die Zielpopulation (Tabelle 3-Q).

GKV-Population

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde von einem Anteil von 87,4 % der GKV-Population an der Bevölkerung ausgegangen. Diese Angabe basiert auf 71,79 Mio. GKV-Versicherten mit Stand vom November 2016 laut KM1-Statistik [70] und den aktuellsten Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.12.2015 (82,18 Mio.) auf Basis des Zensus 2011 des Statistischen Bundesamtes [71]. Es resultieren 1602 bis 1921 GKV-Patienten in der Teilpopulation der therapienaiven Patienten. Davon gehören 865 bis 1037 Patienten zur Zielpopulation der Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor (Tabelle 3-Q).

Tabelle 3-Q: Berechnung der Teilpopulation der therapie-naiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Melanomen insgesamt

Charakteristika der therapie-naiven Patienten mit mMEL	Anzahl (n) ^a
Inzidente (neu-diagnostizierte) nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-M) ^b	764
Prävalente therapie-naive nicht resezierbare Erwachsene (Tabelle 3-P)	1050 – 1412
Patienten in der Teilpopulation insges. (inzidente und prävalente Erwachsene)	1814 – 2175
darunter Zielpopulation BRAF-wildtyp [54 % der Teilpopulation insges.]	980 – 1175
GKV-Patienten in der Teilpopulation [87,4 % der Teilpopulation insges.] ^c	1585 – 1901
darunter Zielpopulation BRAF-wildtyp [54 % der GKV-Patienten]	856 – 1026
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAF-wildtyp = BRAF-V600-wildtyp; BRAF-mutiert = BRAF-V600-mutiert; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mMEL = malignes Melanom a) Abweichung in der Summenbildung ist durch Rundung bedingt. b) Inzidente (neu-diagnostizierte) Patienten sind definitionsgemäß nicht vorbehandelt. c) Anteil der GKV-Population an der Bevölkerung. Quelle: Eigene Berechnungen auf Basis der Zwischenergebnisse aus Tabelle 3-M und Tabelle 3-P, des Anteils von Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor [31] sowie des Anteils der GKV-Population an der Bevölkerung [70, 71]	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab	Therapie-naive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	Nicht quantifizierbar	856 – 1026
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Inzidenzraten des malignen Melanoms und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl erwachsener Patienten in der GKV für die relevante Patientengruppe ermittelt (Tabelle 3-1). Ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen liegt für die gesamte Patientengruppe vor (Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 E vom 14.06.2017). Somit ist davon auszugehen, dass alle therapie-naiven erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem (nicht resezierbarem oder metastasiertem) Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor bei der Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab von dem in Tabelle 3-2 beschriebenen therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen profitieren.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche inoffiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Um Informationen zur Erkrankung, zur Charakterisierung der Zielpopulation und zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zu erhalten, wurden zum einen medizinische Lehrbücher genutzt, zum anderen wurden strukturierte Internet-, Leitlinien- und Literaturrecherchen durchgeführt. Die Internetseiten von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung, wie z.B. das RKI (www.rki.de, www.krebsdaten.de) und die GEKID (www.gekid.de), wurden auf relevante Informationen hin durchsucht. Darüber hinaus erfolgte zu gezielten Fragestellungen eine jeweils angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed (www.pubmed.gov). In der Regel wurde qualitativ hochwertige Volltextliteratur („peer reviewed“) als Quelle

herangezogen. In nationalen und internationalen Leitlinienportalen wurde zudem nach aktuell gültigen Leitlinien zum malignen Melanom recherchiert. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie zur „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms“ (Version 2.0; Juli 2016), herausgegeben durch das „Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Krebshilfe“, wurde bei Fragestellungen zur Erkrankung und Behandlung als hochwertige evidenzbasierte Quellen für die Versorgung des malignen Melanoms in Deutschland in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 ebenso herangezogen wie die NCCN-Leitlinie „Melanoma“ (Version 1.2017) aus den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) sowie die aktuellen Leitlinien der ESMO, des NCCC und der DGHO. Ferner wurde für die Stadieneinteilung des malignen Melanoms (TNM-Klassifikation) die aktuell gültige Version der international akzeptierten Klassifikation des AJCC verwendet. Weiterhin wurde für den Abschnitt 3.2.2 der CHMP Type II variation assessment report vom 18.05.2017 zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Quelle herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Im Rahmen der Informationsbeschaffung für die allgemeinen epidemiologischen Daten zur Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms in Deutschland wurde eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages von Institutionen mit allgemein anerkannten Quellen zur Gesundheitsberichterstattung in Deutschland durchgeführt. Die Internetrecherche umfasste Suchen u.a. in den epidemiologischen und statistischen Datenbanken des RKI, der GEKID und des Statistischen Bundesamtes (Destatis). Weitere Daten zur Inzidenz neu-diagnostizierter Fälle wurden aus dem Artikel „Systematic Skin Cancer Screening in Northern Germany“ von Breitbart et al. aus dem Jahr 2012 herangezogen.

Für die Prognose von Inzidenz und Prävalenz des malignen Melanoms der nächsten 5 Jahre (2018 bis 2022) wurden Daten der GEKID und des RKI aus den Jahren 2008 bis 2013 für eine lineare Regression zur Abbildung des jeweiligen zukünftigen Trends bei Inzidenz und Prävalenz herangezogen. Die Berechnungen wurden mit dem Programm Microsoft® Office Excel® 2016 durchgeführt.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert; bei verwendeten Datenbanken wurde zusätzlich der Zugriffszeitpunkt vermerkt.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.4

Zur Ermittlung der Anzahl der Patienten sowie der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurden jeweils eine angepasste strukturierte Literaturrecherche in der Literaturdatenbank PubMed sowie eine strukturierte Internetrecherche auf den Homepages des Bundesministeriums für Gesundheit, der ADT, einzelner Tumorzentren, des Statistischen Bundesamtes (Destatis), des GKV-Spitzenverbands und der GEKID durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Internet-basierte Handsuche mit der Suchmaschine Google Scholar für wissenschaftliche Fachtexte durchgeführt.

Da keine bundesweiten Angaben zur Inzidenz von neu-erkrankten Patienten bzw. zur Prävalenz nicht vorbehandelter sowie vorbehandelter Patienten mit malignem Melanom nach Krankheitsstadium bzw. Resezierbarkeit und BRAF-V600-Mutations-Status identifiziert werden konnten, wurden Informationen zu den einzelnen Fragestellungen beschafft und herangezogen.

Zur Darstellung der Inzidenz des malignen Melanoms wurden aktuelle Daten (Referenzjahr 2013) der GEKID verwendet, die im Jahr 2016 publiziert wurden.

Aktuelle Daten zur Stadienverteilung inzidenter maligner Melanome bei Erwachsenen konnten einem Vortrag zur Versorgungssituation bei malignen Melanomen in Deutschland von Klug et al. 2014 aus dem Kooperationsverbund Qualitätssicherung durch klinische Krebsregister e.V. (KoQK) und der ADT entnommen werden.

Hinsichtlich der Frage nach der Resezierbarkeit des malignen Melanoms in den verschiedenen Krankheitsstadien wurden Daten aus dem US-Amerikanischen Programm „Surveillance Epidemiology and End Results (SEER17)“ des National Cancer Institute herangezogen. Diese Daten enthalten Angaben zur Resezierbarkeit nach Substadien von malignem Melanom in den Krankheitsstadien III und IV und waren bereits in anderen Dossiers verwendet worden [32, 72, 73].

Aufgrund fehlender Angaben zur Verteilung der inzidenten Fälle von malignem Melanom nach Substadien in den von Klug et al. 2014 publizierten Daten der KoQK und ADT wurden Daten des Tumorregisters München verwendet, die eine Ermittlung des prozentualen Anteils des jeweiligen Substadiums am Hauptstadium erlauben.

Die Anzahl der Sterbefälle wegen malignen Melanoms wurde der offiziellen Todesursachenstatistik vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2013 entnommen. Die Studie von Weide et al. 2013 lieferte die Überlebensrate von Patienten mit malignem Melanom in Stadium III und die Meta-Analyse von Korn et al. 2008 diejenige von Patienten mit malignem Melanom in Stadium IV.

Daten der prospektiven deutschlandweiten Kohortenstudie zur aktuellen Nachsorge und Behandlung von Patienten mit malignem Melanom von Livingstone et al. 2015 dienten zur Abschätzung des Anteils von Patienten mit malignem Melanom, die eine systemische bzw. chemotherapeutische Vorbehandlung erhielten.

Zur Häufigkeit von BRAF-V600-Mutationen bei malignem Melanom wurde gemäß Spruchpraxis des G-BA der von Menzies et al. berichtete Anteil von 46 % der Patienten mit BRAF-V600-Mutation herangezogen [20, 21, 31-33].

Zur Bestimmung des Anteils von GKV-Patienten an der Zielpopulation wurden Kennzahlen der GKV und Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) herangezogen. Informationen zur Anzahl der GKV-Versicherten im November 2016 wurden einer Publikation des GKV-Spitzenverbands entnommen. Die Angaben zur Einwohnerzahl in Deutschland am 31.12.2015 stammen vom Statistischen Bundesamt und basieren auf dem Zensus 2011.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.2.7 referenziert.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.5

Die Informationen zur Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen wurden Tabelle 3-1 sowie insbesondere dem Abschnitt 4.4.3 in Modul 4 E des vorliegenden Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.2.7 referenziert.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. DIMDI. ICD-10-GM Version 2017. Kapitel II Neubildungen (C00-D48). 2017. Adresse: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-c43-c44.htm#C43>. Aufgerufen am: 08.06.2017.
2. Sebastian G, Herrmann A. Klinik des primären Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 106-26.
3. Anastassiou G, Bornfeld N. Therapie des Aderhautmelanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 223-32.
4. Figl A, Hauschild A, Schadendorf D. Behandlung von Melanomen der Schleimhäute und Meningen. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 216-21.
5. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. Nature. 2013;499(7457):214-8.
6. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. Genes & Development. 2006;20(16):2149-82.
7. Korn EL, Liu PY, Lee SJ, Chapman JA, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2008;26(4):527-34.
8. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. 2015. Adresse:

http://www.gekid.de/Doc/krebs_in_deutschland_2015.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

9. Bauer J. Risikofaktoren des Melanoms. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 65-81.
10. Breitbart EW, Volkmer B, Voss S, Greinert R. Prävention von Hautkrebs. In: Garbe C (Hrsg.). Management des Melanoms. Heidelberg: Springer; 2006. S. 83-95.
11. Breitbart EW, Waldmann A, Nolte S, Capellaro M, Greinert R, Volkmer B, et al. Systematic skin cancer screening in Northern Germany. Journal of the American Academy of Dermatology. 2012;66(2):201-11.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinien: Hautkrebs-Screening. Vom 15. November 2007. BAnz. Nr. 37 (S 871) vom 06.03.2008. 2008. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-516/2007-11-15-KFU-Hautkrebscreening_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
13. Whiteman DC, Pavan WJ, Bastian BC. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin. Pigment Cell & Melanoma Research. 2011;24(5):879-97.
14. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.
15. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, Thompson JF, Reintgen DS, Cascinelli N, et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(16):3622-34.
16. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology. 2001;14(5):280-90.
17. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
18. AJCC, American Joint Committee on Cancer. 8th Edition Implementation Project. 2017. Adresse: <https://cancerstaging.org/8thEdImplementation/Pages/default.aspx>. Aufgerufen am: 29.05.2017.

19. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 09.06.2017.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 06. September 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2040/2012-09-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vemurafenib. Vom 06. März 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2713/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Vom 02. August 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2010/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 331; Stand: 13.10.2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-891/2015-10-13_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 432; Stand: 12.09.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 209; Stand: 13.03.2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-413/2014-03-13_A13-44_Ipilimumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
26. Novartis. Fachinformation TAFINLAR 50 mg/75 mg Hartkapseln; Stand: März 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
27. Novartis. Fachinformation MEKINIST Filmtabletten; Stand: März 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.

28. Roche. Fachinformation ZELBORAF 240 mg Filmtabletten; Stand: September 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
29. Roche. Fachinformation COTELLIC 20 mg Filmtabletten; Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
30. Flaherty KT, McArthur G. BRAF, a target in melanoma: implications for solid tumor drug development. Cancer. 2010;116(21):4902-13.
31. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 2012;18(12):3242-9.
32. Roche Pharma AG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Vemurafenib (Zelboraf). Modul 3A. Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom, Stand: 17.02.2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-111/2012-02-17_Modul3A_Vemurafenib.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vemurafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 133; Stand: 13.06.2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
34. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016. 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
35. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 24.05.2017.
36. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 24.05.2017.
37. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Melanom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen; Stand: Oktober 2014. 2014. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
38. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Melanoma. Version 1.2017. 2016. Adresse: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Aufgerufen am: 29.05.2017.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Vom 04. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
40. Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U, Committee EG. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015;26 Suppl 5:v126-32.
41. Dummer R, Keilholz U, ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Cutaneous Melanoma Algorithms. 2016. Adresse: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Algorithms>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
42. ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Cutaneous Melanoma Treatment Recommendations. 2016. Adresse: <http://www.esmo.org/Guidelines/Melanoma/Cutaneous-Melanoma/eUpdate-Treatment-Recommendations>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
43. National Collaborating Centre for Cancer. Melanoma: Assessment and Management; NICE guideline NG14, Full guideline, July 2015; National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. 2015. Adresse: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079031/pdf/PubMedHealth_PMH0079031.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
44. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(17):1889-94.
45. Weide B, Martens A, Hassel JC, Berking C, Postow MA, Bisschop K, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2016.
46. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55.
47. Eroglu Z, Ribas A. Combination therapy with BRAF and MEK inhibitors for melanoma: latest evidence and place in therapy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2016;8(1):48-56.
48. European Medicines Agency. Type II variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. 18 May 2017. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0032. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.

49. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Adresse: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf? blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.
50. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Atlas der Krebsinzidenz und –mortalität in Deutschland (GEKID-Atlas). Datenlieferung: März 2016. 2016. Adresse: <http://www.gekid.de>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
51. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. 2013. Adresse: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_9.pdf? blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.
52. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Rohe Rate in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
53. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz Diagramm, Rohe Rate in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
54. Robert Koch-Institut. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 22 - Hautkrebs. 2004. Adresse: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hautkrebs.pdf? blob=publicationFile>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
55. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. 2010. Adresse: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_7.pdf? blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.
56. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2007/2008. 8. Ausgabe. 2012. Adresse: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_8.pdf? blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.
57. Robert Koch-Institut. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 2010. Adresse: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/Krebspraevalenz.pdf? blob=publicationFile>. Aufgerufen am: 29.05.2017.

58. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz und Mortalität, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 2003 - 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
59. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Prävalenz, Intervall-Länge in Jahren: 5, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 2008 - 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
60. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Prävalenz, Intervall-Länge in Jahren 1-5, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahr 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
61. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Geschätzte altersspezifische Fallzahlen für Deutschland - Neuerkrankungen (Inzidenz). Datenstand: März 2016. 2016. Adresse: <http://www.gekid.de>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
62. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Datenbankabfrage am 03.03.2017, Malignes Melanom der Haut (C43), Jahre 2008 - 2013, Datenstand 03.11.2016. 2017. Adresse: www.krebsdaten.de/abfrage. Aufgerufen am: 03.03.2017.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab. Vom 02. August 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 05. Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2002/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
65. Klug SJ, Schoffer O, Niedostatek A, Werner C. Versorgungssituation beim malignen Melanom in Deutschland; Präsentation 31. Deutscher Krebsskongress 20. Februar 2014. 2014.
66. Tumorregister München. Spezielle Auswertungen C43: Malignes Melanom Krankheitsbild. Datenbankstand: 30.04.2013.
67. Statistisches Bundesamt. Gesundheit. Todesursachen in Deutschland. 2013. Fachserie 12 Reihe 4. 2013. Adresse:

https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen2120400137004.pdf?__blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.

68. Weide B, Faller C, Buttner P, Pflugfelder A, Leiter U, Eigentler TK, et al. Prognostic factors of melanoma patients with satellite or in-transit metastasis at the time of stage III diagnosis. PLoS One. 2013;8(4):e63137.
69. Livingstone E, Eigentler TK, Windemuth-Kieselbach C, Hauschild A, Rompel R, Trefzer U, et al. Actual practice of melanoma follow-up and treatment in Germany: results of a prospective, longitudinal cohort study. British Journal of Dermatology. 2015;172(6):1646-50.
70. GKV Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung; zuletzt aktualisiert: November 2016. 2016. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/presse/zahlen_und_grafiken/gkv_kennzahlen/gkv_kennzahlen.jsp. Aufgerufen am: 16.02.2017.
71. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011; Bevölkerungsstand 31.03.2015. 2017. Adresse: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. Aufgerufen am: 29.05.2017.
72. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (Opdivo). Modul 3A. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen; Stand: 10.07.2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-889/2015-07-10_Modul3A_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
73. MSD Sharp & Dohme GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Pembrolizumab (KEYTRUDA®). Modul 3B. Fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom: nicht mit Ipilimumab vorbehandelte Patienten, Stand: 14.08.2015. 2015. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-931/2015-08-14_Modul3B_Pembrolizumab.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen (Induktionstherapie) gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen (Erhaltungstherapie)	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nivolumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	Zyklisch: alle 2 Wochen	26	1
Pembrolizumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	Zyklisch: alle 3 Wochen	17	1
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp				
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die Angaben in Tabelle 3-3 zum Behandlungsmodus für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in dem Anwendungsgebiet, auf die sich das Dossier bezieht, entsprechen den Dosierungsempfehlungen der Fachinformation von OPDIVO® [1] und der Fachinformation von YERVOY® [2].

In Abbildung 3-4 ist das Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt. Entsprechend der Fachinformationen wird empfohlen, zunächst während einer Induktionsphase alle 3 Wochen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag) zu verabreichen, solange bis 4 Dosen dieser Kombination erreicht wurden. Ab Woche 13 wird eine Monotherapie mit Nivolumab alle 2 Wochen als intravenöse Infusion durchgeführt. Für die Berechnung ergibt sich daraus ein Behandlungstag pro Zyklus. Die Monotherapie soll solange fortgeführt werden, wie ein

klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in den Fachinformationen empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von insgesamt 24 Zyklen pro Jahr (4 Zyklen Induktionstherapie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab plus 20 Zyklen Nivolumab-Monotherapie) angenommen. Die Berechnung bezieht sich auf das erste Jahr der Behandlung, in Folgejahren entstehen gemäß Dosierungsschema niedrigere Kosten, da nur mehr die Monotherapie mit Nivolumab durchgeführt wird. Die Kosten der fortgeführten Monotherapie entsprechen im Folgenden jeweils den Angaben, die zur Monotherapie mit Nivolumab als ZVT dargestellt sind.

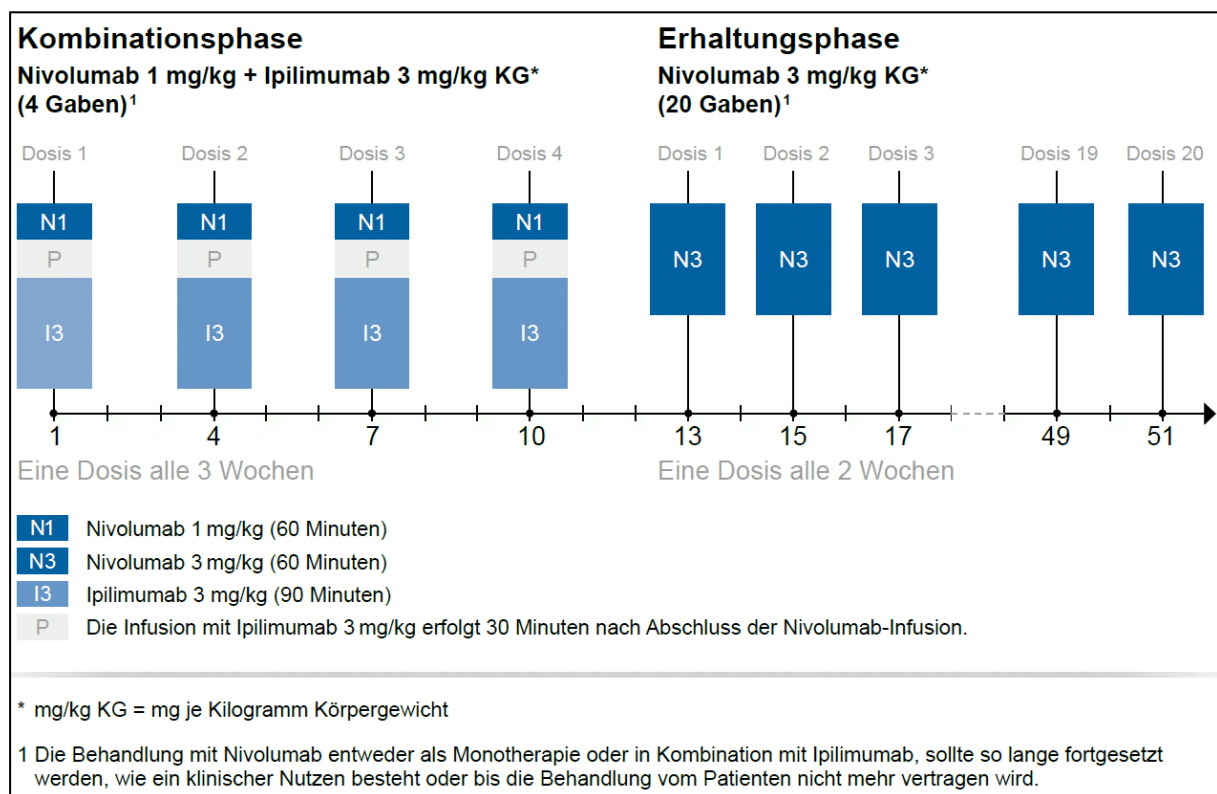


Abbildung 3-4: Dosierungsschema für die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab: Kombinationsphase (Nivolumab+Ipilimumab) bzw. Erhaltungsphase (Nivolumab-Monotherapie)

Angaben zum Behandlungsmodus mit Nivolumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Nivolumab in der Monotherapie entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von OPDIVO® [1].

Entsprechend der Fachinformation wird empfohlen, Nivolumab einmal alle 2 Wochen als intravenöse Infusion zu verabreichen. Für die Berechnung ergibt sich daraus 1 Behandlungstag pro Zyklus. Die Behandlung soll solange fortgeführt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird oder bis die Behandlung vom Patienten nicht länger toleriert wird. Eine Dosisescalation oder -reduktion wird nicht empfohlen. Eine Dosisverschiebung oder -unterbrechung kann aufgrund der individuellen Verträglichkeit erforderlich werden. Für die Berechnung wird von dem in der Fachinformation empfohlenen Anwendungsschema ausgegangen. Eine Maximaldauer für die Behandlung wird nicht angegeben, daher wird für die Berechnung die maximal mögliche Anzahl von 26 Zyklen pro Jahr angenommen.

Angaben zum Behandlungsmodus mit Pembrolizumab

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-3 für Pembrolizumab entsprechen der Dosierungsempfehlung der Fachinformation von KEYTRUDA® [3].

Pembrolizumab wird laut Fachinformation zyklisch einmal alle 3 Wochen gegeben. Da die Therapiedauer in der Fachinformation nicht konkret begrenzt ist, wird rechnerisch auf ein Jahr standardisiert, für das demzufolge 17 Zyklen berücksichtigt werden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab+Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFWt	Zyklisch: 4 Dosen Nivolumab+ Ipilimumab alle 3 Wochen gefolgt von Nivolumab alle 2 Wochen	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAFWt	Zyklisch: alle 2 Wochen	26
Pembrolizumab	• Therapienaive Patienten, BRAFWt	Zyklisch: alle 3 Wochen	17
BRAFW = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFWt = BRAF-V600-wildtyp			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+ Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFwt	24 (Nivolumab) bzw. 4 (Ipilimumab)	Induktions- therapie (4 Zyklen): 80 mg Nivolumab (2 x OPDIVO® 40 mg Durchstech- flasche) plus 250 mg Ipilimumab (1 x YERVOY® 50 mg Durchstech- flasche plus 1 x YERVOY® 200 mg Durchstech- flasche) Erhaltungstherapie: 240 mg Nivolumab (1 x OPDIVO® 40 mg Durchstech- flasche plus 2 x OPDIVO® 100 mg Durchstech- flasche)	341,3 DDD Nivolumab (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 28 Durchstechflaschen à 40 mg + 40 Durchstechflaschen à 100 mg) plus 1.000 mg ¹⁾ Ipilimumab (4 Durchstechflaschen à 50 mg + 4 Durchstechflaschen à 200 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt	26	240 mg Nivolumab (1 x OPDIVO® 40 mg Durchstechflasche plus 2 x OPDIVO® 100 mg Durchstechflasche)	416 DDD (DDD-Festlegung Nivolumab 15 mg parenteral; 26 Durchstechflaschen à 40 mg + 52 Durchstechflaschen à 100 mg)
Pembrolizumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt	17	200 mg (2 x KEY-TRUDA® 100 mg Durchstechflasche)	485,7 DDD (DDD-Festlegung Pembrolizumab 7 mg parenteral; 34 Durchstechflaschen à 100 mg)
ATC = Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; DDD = Defined Daily Dose; mg = Milligramm; WHO = Weltgesundheitsorganisation 1) Die Arbeitsgruppe ATC / DDD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) hat abweichend von der Empfehlung der WHO (nämlich keine DDD) [4], eine nationale DDD (10 mg/kg) ohne weitere Erläuterung bzgl. des Induktionsregimes vorgeschlagen [5]. B-MS hält dies für nicht sachgerecht [6] und stellt den Verbrauch in mg/Jahr dar.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Basis für den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient waren die Angaben zu den berücksichtigten Wirkstoffen betreffend Dosierung und Anwendungsfrequenz in den Fachinformationen. Aus diesen Angaben und der in Abschnitt 3.3.1 beschriebenen Behandlungsdauer wurden die Behandlungstage pro Patient und Jahr abgeleitet. Die Auswahl

der für die Berechnung betrachteten Packungsgrößen erfolgte durch Festlegung einer therapie- und patientengerechten Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination unter Berücksichtigung der niedrigsten Arzneimittelpreise je Behandlungstag.

Für Wirkstoffe, die individuell dem Körpergewicht oder der Körperoberfläche (KOF) entsprechend dosiert werden, wurden Durchschnittswerte für Erwachsene in Deutschland unter Verwendung von Daten des Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes berechnet [7]. Danach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener 76,3 kg und die durchschnittliche Körpergröße liegt bei 172 cm. Daraus wurde nach der Formel von Du Bois & Du Bois [8] eine durchschnittliche KOF in Höhe von 1,89 qm berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} = \text{Körpergewicht}^{0,425} * \text{Körpergröße}^{0,725} * 71,84$$

Die Annahme eines einheitlichen durchschnittlichen Körpergewichts folgt ebenfalls der Spruchpraxis des G-BA, zu Zwecken der Standardisierung keine Differenzierung des Körpergewichts in Abhängigkeit von der Erkrankung zu berücksichtigen. Demnach ist auch für die KOF keine Differenzierung vorzunehmen.

Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden der amtlichen ATC / DDD-Klassifizierung des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DIMDI) entnommen [5].

Bei der Berechnung der erforderlichen Mengen wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen [9].

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® zunächst während einer Induktionsphase in der Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen in Kombination mit Ipilimumab (jeweils als intravenöse Infusion an demselben Tag) verabreicht, solange bis 4 Dosen dieser Kombination erreicht wurden. Danach wird ab Woche 13 eine Monotherapie mit Nivolumab alle 2 Wochen als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht weitergeführt [1].

Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg [7] errechnet sich für die Induktionsphase eine Dosis von je 76,3 mg Nivolumab, für die je Behandlungstag 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. je 40 mg) benötigt werden. Während der Erhaltungstherapie beträgt eine Dosis je 228,9 mg, für die je Behandlungstag 1 Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 2 Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind [1]. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt [5]. Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden für Nivolumab bei der maximal möglichen Anzahl von insgesamt 24 Zyklen pro Jahr pro Patient 28 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 40 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 341,3 DDD Nivolumab.

Der Kombinationspartner Ipilimumab wird während des laut Fachinformation empfohlenen Induktionsregimes über maximal 4 Infusionen mit jeweils 3 mg/kg Körpergewicht dosiert [2], was bei einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg [7] einer Dosis von je 228,9 mg entspricht. Laut Fachinformation von Ipilimumab ist nicht verwendetes Arzneimittel („Anbruch“) innerhalb von 24 Stunden weiterzuverwenden oder zu entsorgen [2].

Die in Tabelle 3-5 vorgenommene Berechnung folgt der Spruchpraxis des G-BA, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch mit einzubeziehen [9]. Demnach geht die Berechnung von 250 mg pro Infusion (eine Durchstechflasche à 10 ml mit 50 mg Ipilimumab und 1 Durchstechflasche à 40 ml mit 200 mg Ipilimumab) respektive in Summe von 1000 mg (bis zu 4 x 250 mg) für die einmalige Induktionstherapie aus. Dies entspricht 4 Durchstechflaschen à 50 mg und 4 Durchstechflaschen à 200 mg.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Nivolumab

Nivolumab wird entsprechend der Angaben der Fachinformation von OPDIVO® alle 2 Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht infundiert [1]. Bei Bezug auf das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg [7] errechnet sich eine Dosis von je 228,9 mg, für die je Behandlungstag eine Durchstechflasche zu 4 ml (entspr. 40 mg) und 2 Durchstechflaschen zu 10 ml (entspr. je 100 mg) einzusetzen sind [1]. Die Packungen enthalten jeweils 1 Durchstechflasche. Für Nivolumab wurde eine DDD von 15 mg parenteral festgesetzt [5].

Als Jahresdurchschnittsverbrauch werden pro Patient 26 Durchstechflaschen zu 40 mg plus 52 Durchstechflaschen zu 100 mg für die weiteren Berechnungen angesetzt, das entspricht rechnerisch 416 DDD.

Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Pembrolizumab

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis Pembrolizumab beträgt 2 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen [3]. Wird mit dem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener in Deutschland von 76,3 kg [7] gerechnet, errechnet sich eine Dosis von je 152,6 mg, für die in der Berechnung 2 Durchstechflaschen zu 4 ml (entspr. je 100 mg) zu berücksichtigen sind.

Die DDD für Pembrolizumab wurde auf 7 mg parenteral festgelegt [5]. Daraus ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 485,7 DDD Pembrolizumab, entsprechend 34 Durchstechflaschen KEYTRUDA® zu 100 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Nivolumab (OPDIVO® 40 mg 1 Durchstechflasche)	534,88 €	504,10 € [1,77 € ¹ ; 29,01 € ²]
Nivolumab (OPDIVO® 100 mg 1 Durchstechflasche)	1.320,73 €	1.246,44 € [1,77 € ¹ ; 72,52 € ²]
Ipilimumab (YERVOY® 5 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 10 ml [= 50 mg])	3.957,73 €	3.733,21 € [1,77 € ¹ ; 222,75 € ²]
Ipilimumab (YERVOY® 5 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 40 ml [= 200 mg])	15.658,95 €	14.766,17 € [1,77 € ¹ ; 891,01 € ²]
Pembrolizumab (KEYTRUDA® 25 mg/ml 1 Durchstechflasche zu 4 ml [= 100 mg])	4.133,43 €	3.898,87 € [1,77 € ¹ ; 232,79 € ²]
GKV = Gesetzliche Krankenversicherung; mg = Milligramm; ml = Milliliter 1) Rabatt nach § 130 SGB V. 2) Rabatt nach § 130a SGB V. Stand Lauer-Taxe: 15.04.2017		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-6 stellen die Apothekenabgabepreise zu patienten- und therapiegerechten Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die aktuell günstigsten Apothekenabgabepreise der ausgewählten Packungen. Parallel- und Re-Importe wurden nicht berücksichtigt.

Es wurden jeweils die aktuellen Apothekenabgabepreise entsprechend der Lauer-Taxe mit Stand vom 15.04.2017 berücksichtigt (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem) [10-14].

Zur Ermittlung der Kosten wurden zudem folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis in Anrechnung gebracht:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die Preise der nachfolgend angegebenen Packungen entsprechen somit immer der GKV-Perspektive.

Angaben zu den Kosten von Nivolumab

Die Berechnung der Kosten von Nivolumab wird bezogen auf die patienten- und therapiegerechte Wirkstärken-Packungsgrößen-Kombination von OPDIVO® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche) und OPDIVO® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche) mit den aktuellen Apothekenabgabepreisen vorgenommen [10, 11]. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 504,10 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 4 ml (1 Durchstechflasche à 40 mg) sowie 1.246,44 € für eine Packung OPDIVO® 10 mg/ml 10 ml (1 Durchstechflasche à 100 mg).

Angaben zu den Kosten von Ipilimumab

Für die Anwendung von Ipilimumab werden 10-ml-Durchstechflaschen zu 50 mg Ipilimumab und 40-ml-Durchstechflaschen zu 200 mg Ipilimumab benötigt, die jeweils einzeln abgepackt sind. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.733,21 € für YERVOY® 50 mg und von 14.766,17 € für YERVOY® 200 mg [12, 13].

Angaben zu den Kosten von Pembrolizumab

Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis gemäß aktueller Lauer-Taxe ergibt sich aus GKV-Perspektive ein Arzneimittelpreis von 3.898,87 € für eine Packung mit 1 Durchstechflasche KEYTRUDA® zu 100 mg Pembrolizumab [14].

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Tabelle 3-R: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Sonstige GKV-Leistungen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Art der Leistung	Kosten pro Einheit (in Euro)	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr (in Euro)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nivolumab+ Ipilimumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	28	1.988,00
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Nivolumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	26	1.846,00
Pembrolizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00	1	17	1.207,00

Entsprechend der bisherigen Vorgehensweise des G-BA werden weitere Kosten, die der GKV über den alleinigen Fertigarzneimittelpreis hinausgehend bezüglich der Arzneimittelzubereitung entstehen, durch pauschale Zuschläge für die Herstellung parenteraler Zubereitungen kalkuliert (u.a. [15-18]).

Zur Erläuterung führt der G-BA dazu an:

„Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschritten werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe.

Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.“ [19]

In der Kostendarstellung aller Arzneimitteln, bei denen nach den Angaben in der Fachinformation in der Regel eine aseptische Zubereitung einer parenteralen Lösung vorgenommen wird, wird daher der entsprechende pauschale Zuschlag von 71 € bzw. 81 € pro applikationsfertige Zubereitung abgebildet [20-22].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nivolumab+Ipilimumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt	entfällt	entfällt	entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Nivolumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt	entfällt	entfällt	entfällt
Pembrolizumab	• Therapienaive Patienten, BRAFwt	entfällt	entfällt	entfällt
BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFwt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben. Damit wird der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, der als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer Melanom-Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt [23-25].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit – entfällt

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
entfällt	entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend den Fachinformationen bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt) – entfällt

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
entfällt	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro ¹	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nivolumab+Ipilimumab	Therapienaive Patienten, BRAFWt	139.957,92 (137.969,92 + 1.988,00)	119.803.979,52 bis 143.596.825,92
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Nivolumab	Therapienaive Patienten, BRAFWt	79.767,48 (77.921,48 + 1.846,00)	68.280.962,88 bis 81.841.434,48
Pembrolizumab	Therapienaive Patienten, BRAFWt	133.768,58 (132.561,58 + 1.207,00)	114.505.904,48 bis 137.246.563,08
BRAFWt = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; BRAFWt = BRAF-V600-wildtyp; GKV = Gesetzliche Krankenversicherung			
1) Werte in Klammern: Kosten des Arzneimittels + Zuschlag für die Zubereitung der Infusionslösung, jeweils pro Patient und Jahr.			
a) Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Therapie des malignen Melanoms im fortgeschrittenen Stadium unterliegt seit 2011 einer starken Dynamik. Mit Ipilimumab und Nivolumab konnten innerhalb von kurzer Zeit zwei unterschiedliche immunonkologische Therapieansätze entwickelt werden, die erstmalig eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber Dacarbazin nachweisen konnten, das bis dato zumindest für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor der alte Goldstandard klinischer Studien war. Mit Pembrolizumab ist seit Juli 2015 ein weiteres Immunonkologikum verfügbar. Mit der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab steht seit Mai 2016 noch eine weitere Therapieoption zur Verfügung. Sowohl Nivolumab und Pembrolizumab als auch die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab sind unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus zugelassen und werden in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie auch unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus empfohlen [26]. Therapieentscheidungen, auch von möglichen Kombinationen oder Therapiesequenzen, sind im Falle einer indizierten antineoplastischen Therapie gemäß der S3-Leitlinie patientenindividuell unter Berücksichtigung des Mutationsstatus des Tumors und der klinischen Faktoren Tumorlast und Progressionsdynamik zu treffen [26].

Aufgrund der hohen Marktdynamik und der dadurch entstandenen therapeutischen Vielfalt sind Aussagen über die Entwicklung von Versorgungsanteilen einzelner Wirkstoffe mit hohen Unsicherheiten behaftet. Darüber hinaus wird der künftige Einsatz durch Faktoren wie die individuelle Patientenkonstitution und -präferenz zum Zeitpunkt jeder Therapieentscheidung beeinflusst, zu denen keine hinreichend belastbaren Daten vorliegen, die das Ausmaß vom Einfluss dieser Faktoren beschreiben. Eine begründete und belastbare Schätzung des Versorgungsanteils von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist aus diesen Gründen auch ein Jahr nach Zulassung noch nicht möglich. Dennoch werden im Folgenden mögliche Einflussfaktoren auf den erwartbaren Versorgungsanteil für Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dargestellt.

Patientenpräferenz und Versorgungskontext

In der Versorgungsrealität ist nicht für alle Patienten eine antineoplastische systemische Behandlung indiziert, da anzunehmen ist, dass ein Teil der Patienten aus klinischen Gründen wie der allgemeinen Konstitution des Patienten, dem Vorliegen anderer Grunderkrankungen

oder der Aggressivität des Tumors, sowie individueller Nutzenabwägungen und Präferenzen von Patienten oder Ärzten keine antineoplastische Therapie erhalten. Dies gilt für alle Therapielinien, vermutlich mit ansteigendem Anteil bei späteren Therapielinien.

Ergebnisse einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014 zeigten, dass von den therapienaiven Patienten, die wegen eines fortgeschrittenen Melanoms in Behandlung sind, nur rund 80 % eine antineoplastische Behandlung erhalten, 19 % davon in klinischen Studien [27]. Vorbehandelte Patienten erhalten nach einer ersten antineoplastischen Behandlung in rund 69 % noch eine zweite antineoplastische Therapie, 16 % davon in klinischen Studien. Nach B-MS-interner Erfahrung stellen die ermittelten Versorgungsanteile allerdings eine eher konservative Schätzung dar, d.h. B-MS geht davon aus, dass eher mehr Patienten antineoplastisch behandelt werden.

Ist eine antineoplastische Therapie indiziert, könnten nachfolgende Gründe bei einem Teil der Patienten gegen eine Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab sprechen:

- Individuelle Nutzen-Risikoabwägung bei besonderen Patientenpopulationen gemäß Fachinformation sowie bei Schwangerschaft bzw. in der Stillzeit.
- Entscheidung des Patienten gegen eine Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab wegen der substanzspezifischen immunvermittelten Nebenwirkungsprofile oder der regelmäßigen Infusionsgabe. Es wird aber aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dieser Indikation und des als behandelbar einzustufenden Nebenwirkungsprofils davon ausgegangen, dass nur wenige Patienten aus diesen Gründen keine Therapie mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab erhalten werden.
- Präferenzen des Arztes oder der Patienten für Therapiealternativen bzw. alternative sequentielle Einsätze, oder auch für den Einschluss in eine klinische Studie.

Kontraindikationen

In den Fachinformationen von Nivolumab und Ipilimumab sind lediglich die Kontraindikationen „Unverträglichkeiten gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile“ angegeben [1, 2]. Es wird aber davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie mit Nivolumab und Ipilimumab erhalten werden. Daher wird die Patientenanzahl nicht aufgrund von Kontraindikationen eingeschränkt.

Therapieabbrüche

Informationen über Therapieabbrüche unter der Kombinationstherapie Nivolumab und Ipilimumab konnten bislang ausschließlich innerhalb der Zulassungsstudien gewonnen werden. Eine Übersicht der Abbruchraten ist der Tabelle 3-S zu entnehmen.

Tabelle 3-S: Übersicht zu den Therapieabbrüchen unter Nivolumab+Ipilimumab

Studien	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Therapieabbruch unter Nivolumab+Ipilimumab wegen UE
CA209-067, CA209-069	Therapienaive erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor	44,2 % (125/283) ^a
UE = unerwünschte(s) Ereignis(se) a) Therapieabbruch wegen UE bis 30 Tage nach Behandlungsende (Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung). Die Gesamtabbruchrate ergibt sich als gewichteter Mittelwert aus den Abbruchraten der Studien CA209-067 und CA209-069 von 43,9 % (93/212) (Abschnitt 4.3.1.3.1.6 in Modul 4 E vom 14.06.2017) und 45,1 % (32/71) (Abschnitt 4.3.1.3.3.1.6 in Modul 4 E vom 07.06.2016 [28]).		

Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit den PD-1-inhibierenden Antikörpern Nivolumab und Pembrolizumab stehen zwei Behandlungsoptionen mit einem Zusatznutzen gegenüber der bisherigen ZVT Ipilimumab zur Verfügung, weswegen der G-BA Nivolumab und Pembrolizumab erst kürzlich mit dem ersten Beschluss vom 15.12.2016 zur Nutzenbewertung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gleichermaßen als neue ZVT für therapienaive Patienten mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor festgelegt hat [29, 30].

Nivolumab und Pembrolizumab werden in der aktuell gültigen S3-Leitlinie als Monotherapie unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus mit dem Empfehlungsgrad A empfohlen [26]. Somit stehen sowohl für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom mit einem BRAF-V600-wildtyp Tumor als auch für Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten Tumor zwei sehr effektive Wirkstoffe mit demselben Wirkmechanismus zur Verfügung.

Wie in Abschnitt 3.1.2 und 3.2.2 beschrieben, entspricht eine Monotherapie mit einem PD-1-inhibierenden Antikörper allerdings i.d.R. nicht der Versorgungsrealität. So wird ein Großteil der Patienten nach Progress unter Nivolumab oder Pembrolizumab mit Ipilimumab als Folgetherapie behandelt [31]; dies entspricht de facto einer Sequenztherapie aus einem PD-1-inhibierenden Antikörper gefolgt von Ipilimumab. Weiterhin steht seit der Einführung der Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab im Mai 2016 eine neue effektive Therapieoption zur Verfügung, sodass seitdem und auch zukünftig ein Teil der Patienten, die vorher zunächst die Monotherapie mit Nivolumab oder Pembrolizumab erhalten haben, nun die Kombinationstherapie erhalten.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem Melanom findet v.a. in spezialisierten Hauttumorzentren sowie bei niedergelassenen Onkologen statt. Es wird davon ausgegangen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in diesem Anwendungsgebiet im Krankenhaus fast vollständig im Rahmen der ambulanten Behandlung (§§ 116, 116a, 116b, 117 SGB V in Verbindung mit der Arzneimittelversorgung nach § 129a SGB V) verabreicht wird.

Der Einsatz der Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab im stationären Versorgungsbereich wird daher als vernachlässigbar eingeschätzt.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der hohen Dynamik und Heterogenität in der Behandlung des malignen Melanoms sowie einer Vielzahl von Einflussfaktoren auf den zukünftigen Einsatz der vorhandenen Therapieoptionen ist eine belastbare Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile auch ein Jahr nach der Zulassung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms noch nicht möglich. Eine belastbare Abschätzung wird erst in den nächsten Jahren auf Basis von längerfristigen Verordnungsdaten möglich sein. Da die Kombinationstherapie im ersten Jahr nach Zulassung in der Behandlung des malignen Melanoms als eine wichtige Therapieoption angesehen wird und auch Einsatz gefunden hat, ist allerdings derzeit davon auszugehen, dass Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auch künftig sowohl bei therapienaiven als auch bei vorbehandelten Patienten unabhängig vom BRAF-V600-Mutationsstatus eingesetzt werden wird.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zu Dosierung und Therapieschemata wurden den Fachinformationen der zu berücksichtigenden Wirkstoffe entnommen. Die aktuellen Kosten der Therapie basieren auf den Angaben der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe online entsprechend WEBAPO® InfoSystem). Die

Kostendarstellung für die Herstellung applikationsfertiger parenteraler Zubereitungen beruht auf der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) und insbesondere ihrer aktuellen Anlage 3 „Preisbildung für parenterale Lösungen“. Alle Angaben zu DDD-Festlegungen wurden dem amtlichen ATC-Index mit DDD-Angaben für das Jahr 2017 des DIMDI entnommen. Die durchschnittliche KOF, die für darauf bezogene Dosisberechnungen herangezogen wird, entstammt den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung (Mikrozensus 2013).

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung einbezogen.

Informationen zur Beschreibung der Versorgungsanteile wurden der aktuell gültigen S3-Leitlinie, den Ergebnissen einer von B-MS in Auftrag gegebenen Marktforschungsserie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, den Fachinformationen zu Nivolumab und Ipilimumab sowie Modul 4 E vom 07.06.2016 und Modul 4 E des vorliegenden Dossiers entnommen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.3.8 referenziert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 09.06.2017.
2. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation YERVOY 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: November 2016. 2016. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 26.05.2017.
3. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Mai 2017. 2017. Adresse: <https://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 24.05.2017.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Ipilimumab. 2016. Adresse: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC11&showdescription=yes. Aufgerufen am: 01.06.2017.

5. DIMDI - WiDO Wissenschaftliches Institut der AOK. Amtlicher ATC-Index 2017; Stand 01. Januar 2017. 2017. Adresse: http://www.wido.de/amtl_atc-code.html. Aufgerufen am: 29.05.2017.
6. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme der Firma Bristol-Myers Squibb zur Beschlussvorlage des WiDO zur ATC-Klassifikation mit Tagesdosen (DDD) für die amtliche Fassung 2012. 2012.
7. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit. Körpermaße der Bevölkerung. 2013. Erschienen am 5. November 2014. Artikelnummer: 5239003139004. 2014. Adresse: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Rauchgewohnheiten5239004139004.pdf;jsessionid=F69938C97E1CFD808EABCF2C2EA24937.cae3?_blob=publicationFile. Aufgerufen am: 29.05.2017.
8. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition. 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin. Vom 19. April 2012. 2012. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1925/2012-04-19_AM-RL-XII_Eribulin_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
10. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 4 ml; Stand: 15.04.2017. 2017. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 15.04.2017.
11. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info OPDIVO 10 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg.Dsfl. 10 ml; Stand: 15.04.2017. 2017. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 15.04.2017.
12. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 5 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch.Fl. 10 ml; Stand: 15.04.2017. 2017. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 15.04.2017.
13. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info YERVOY 5 mg/ml Konz. z. Herst. e. Inf.Lsg. Durch.Fl. 40 ml; Stand: 15.04.2017. 2017. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 15.04.2017.
14. Lauer-Taxe WEBAPO Infosystem. Preis-Info KEYTRUDA 25 mg/ml Konz.z.Herst.e.Inf.-Lsg., 100mg/4ml; Stand: 15.04.2017. 2017. Adresse: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>. Aufgerufen am: 15.04.2017.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a

- SGB V - Siltuximab. Vom 04. Dezember 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2118/2014-12-04_AM-RL-XII_Siltuximab_2014-06-15-D-119_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trastuzumab Emtansin. Vom 19. Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2008/2014-06-19_AM-RL-XII_Trastuzumab-Emtansin_2014-01-01-D-084_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Radium-223-dichlorid. Vom 19. Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2007/2014-06-19_AM-RL-XII_Radium-223_2014-01-01-D-094_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 04. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2491/2016-02-04_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-184_BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab. Vom 07. Januar 2016 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3525/2016-01-07_AM-RL-XII_Nivolumab_2015-07-15-D-176_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
20. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). 01. Oktober 2009. 2009. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/20100101_Hilfstaxe_11521.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
21. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. Hilfstaxe Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. 01. Januar 2015. 2015. Adresse: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/hilfstaxe/Anlage_3_zur_Hilfstaxe_Stand_01012015.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
22. GKV-Spitzenverband und Deutscher Apothekerverband. 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009 .Vertrag vom 30.05.2015. Inkrafttreten zum 01.10.2015. 2015. Adresse: <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20150530_AM_6_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf](https://www.spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20150530_AM_6_Ergaenzungsvereinbarung_zur_Hilfstaxe.pdf).
Aufgerufen am: 29.05.2017.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Vom 04. Februar 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 05. Juni 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2835/2014-06-05_AM-RL-XII_Ipilimumab_nAwg_2013-12-15-D-090_TrG.pdf. Aufgerufen am: 31.05.2017.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib. Vom 03. April 2014. 2014. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_TrG.pdf. Aufgerufen am: 31.05.2017.
26. AWMF, Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Deutsche Krebshilfe e.V. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, Langversion 2.0, 2016, AWMF Registernummer: 032/024OL, Stand: Juli 2016. 2016. Adresse: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Aufgerufen am: 29.05.2017.
27. Genactis. Patientenpotentiale, aktuelles Therapieverhalten und antineoplastischer Substanzeinsatz in der Therapie des fortgeschrittenen Melanoms – Tracking Studie zwischen Juni 2013 und Dezember 2014, Ergebnisse einer Marktforschungsstudie. 2015.
28. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Nivolumab (OPDIVO). Modul 4E. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen in Kombination mit Ipilimumab; Stand: 07.06.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1533/2016-06-07_Modul4E_Nivolumab.pdf. Aufgerufen am: 26.05.2017.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2792/2016->

12-15 AM-RL-XII Nivolumab nAWG D-241 BAnz.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nivolumab (Melanom; in Kombination mit Ipilimumab). Vom 15. Dezember 2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4100/2016-12-12_AM-RL-XII_Nivolumab_nAWG_D-241_TrG.pdf. Aufgerufen am: 29.05.2017.
31. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, et al. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *European Journal of Cancer*. 2017;75:47-55.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Nivolumab [1].

„4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

OPDIVO als Monotherapie

Die empfohlene Dosis OPDIVO beträgt 3 mg/kg Körpergewicht, die alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht wird.

OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab

Die empfohlene Dosis beträgt 1 mg/kg Nivolumab, die alle 3 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird. Dabei werden die ersten 4 Dosen kombiniert mit anschließender Gabe von 3 mg/kg Ipilimumab, das über einen Zeitraum von 90 Minuten intravenös verabreicht wird.

Anschließend folgt eine zweite Phase, in welcher 3 mg/kg Nivolumab alle 2 Wochen intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten infundiert wird.

Die Behandlung mit OPDIVO, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab, sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen besteht oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr vertragen wird. Untypisches Ansprechen (z. B. eine initiale vorübergehende Zunahme der Tumorgroße oder kleine, neue Läsionen innerhalb der ersten Monate gefolgt von einer Schrumpfung des Tumors) wurde beobachtet. Bei klinisch stabilen Patienten mit initialen Anzeichen einer Krankheitsprogression wird empfohlen, die Behandlung mit Nivolumab fortzusetzen bis eine Krankheitsprogression bestätigt ist.

Eine Dosissteigerung oder -reduktion wird nicht empfohlen. Je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit ist möglicherweise ein Aufschieben einer Dosis oder ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Richtlinien zum dauerhaften Absetzen oder Aufschieben von Dosen werden in Tabelle 1 auf Seite 2 beschrieben. Detaillierte Richtlinien zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen werden im Abschnitt 4.4 beschrieben.

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
Immunvermittelte Pneumonitis	Pneumonitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben, radiologisch erkennbare Veränderungen sich gebessert haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Pneumonitis Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Kolitis	Diarrhö oder Kolitis Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Diarrhö oder Kolitis Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	- OPDIVO-Monotherapie	
	- OPDIVO + Ipilimumab	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Diarrhö oder Kolitis Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Hepatitis	Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Gesamtbilirubin Grad 2	Dosis(en) aufschieben bis die Laborwerte auf den Ausgangswert zurückgegangen sind und die Behandlung mit Corticosteroiden, falls erforderlich, beendet ist
	Erhöhung von AST, ALT, oder Gesamtbilirubin Grad 3 oder 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung	Kreatinin-Erhöhung Grad 2 oder 3	Dosis(en) aufschieben, bis das Kreatinin auf den Ausgangswert zurückgegangen ist und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Kreatinin-Erhöhung Grad 4	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Endokrinopathien	Symptomatische Grad 2 oder 3 Hypothyreose, Hyperthyreose, Hypophysitis Grad 2 Nebenniereninsuffizienz Grad 3 Diabetes	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden (falls nötig bei Symptomen akuter Entzündung) beendet ist. Die Behandlung mit OPDIVO sollte begleitend zur Hormonersatztherapie ^a fortgeführt werden, sofern keine Symptome auftreten

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsmodifikationen für OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab		
Immunvermittelte Nebenwirkung	Schweregrad	Behandlungsmodifikation
	Grad 4 Hypothyreose Grad 4 Hyperthyreose Grad 4 Hypophysitis Grad 3 oder 4 Nebenniereninsuffizienz Grad 4 Diabetes	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut	Hautausschlag Grad 3	Dosis(en) aufschieben bis sich die Symptome zurückgebildet haben und die Behandlung mit Corticosteroiden beendet ist
	Hautausschlag Grad 4 Stevens-Johnson Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab (siehe Abschnitt 4.4)
Andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Grad 3 (erstes Auftreten)	Dosis(en) aufschieben
	Grad 3 Myokarditis	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
	Grad 4 oder wiederauftretender Grad 3; persistierender Grad 2 oder 3 trotz Behandlungsmodifikation; Fälle, in denen die Corticosteroiddosis nicht auf 10 mg Prednison oder das entsprechende Äquivalent pro Tag reduziert werden kann	Setzen Sie die Behandlung dauerhaft ab
Hinweis: Toxizitätsgrade entsprechen den Kriterien des National Cancer Institute (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0 (NCI-CTCAE v4)		
^a Empfehlungen zur Anwendung von Hormonersatztherapie siehe Abschnitt 4.4.		

OPDIVO oder OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden bei:

- Grad 4 oder wieder auftretenden Grad 3 Nebenwirkungen,
- Grad 2 oder 3 Nebenwirkungen, die trotz Behandlung persistieren.

Patienten, die mit OPDIVO behandelt werden, ist die Patientenkarte auszuhändigen und sie müssen über die Risiken von OPDIVO informiert werden (siehe Packungsbeilage).

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll bei Aufschiebung des einen Wirkstoffes auch die Gabe des anderen Wirkstoffes aufgeschoben werden. Wenn die Behandlung nach einer Pause wieder aufgenommen wird, sollte aufgrund individueller Beurteilung des Patienten entweder die Kombinationsbehandlung oder OPDIVO-Monotherapie wieder aufgenommen werden.

Spezielle Patientenpopulationen**Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OPDIVO bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten (≥65 Jahre) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Daten von Patienten mit NSCLC und SCCHN ab 75 Jahren sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-Pharmakokinetik (PK) ist bei Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Population zu.

Eingeschränkte Leberfunktion

Auf der Grundlage von Daten zur Populations-PK ist bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Daten von Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion sind begrenzt und lassen keine Schlussfolgerungen für diese Populationen zu. OPDIVO muss bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>1,5 \times$ bis $3 \times$ die obere Normgrenze [ULN] und beliebige AST) oder stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin $>3 \times$ ULN und beliebige AST) mit Vorsicht angewendet werden.

Art der Anwendung

OPDIVO ist nur zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Es wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreicht. Die Infusion muss über einen sterilen, pyrogenfreien In-Line- Filter mit geringer Proteinbindung und einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm verabreicht werden.

OPDIVO darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Die erforderliche Gesamtdosis OPDIVO kann unverdünnt als Lösung mit 10 mg/ml oder mittels einer Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml verdünnt infundiert werden.

Wenn OPDIVO in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, soll OPDIVO zuerst gegeben werden, gefolgt von Ipilimumab am gleichen Tag. Für jede Infusion sind separate Infusionsbeutel und Filter zu verwenden.

Für Anweisungen zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab angewendet wird, lesen Sie vor Behandlungsbeginn die Fachinformation für Ipilimumab. Bei Anwendung von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden höhere Häufigkeiten von immunvermittelten Nebenwirkungen beobachtet als bei der Nivolumab-Monotherapie. Die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen verbesserten sich oder verschwanden bei geeignetem Nebenwirkungsmanagement, einschließlich Einleitung einer Corticosteroid-Behandlung und Behandlungsmodifikationen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Kombinationstherapie wurden auch kardiale Nebenwirkungen und Lungenembolie berichtet. Patienten sollten fortlaufend auf kardiale und pulmonale Nebenwirkungen hin überwacht werden sowie vor und regelmäßig während der Behandlung auf klinische Anzeichen und Symptome und Laborwertabweichungen, die Störungen des Elektrolythaushalts und Dehydratation erkennen lassen. Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei lebensbedrohlichen oder schweren wiederauftretenden kardialen und pulmonalen Nebenwirkungen abgesetzt werden.

Patienten sollten engmaschig überwacht werden (mindestens bis zu 5 Monate nach der letzten Dosis), da Nebenwirkungen unter Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab jederzeit während oder nach der Behandlung auftreten können.

Bei vermuteten immunvermittelten Nebenwirkungen sollte zur Bestätigung der Ätiologie oder zum Ausschluss anderer Ursachen eine angemessene Abklärung durchgeführt werden. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und die Patienten mit Corticosteroiden behandelt werden. Wenn eine Immunsuppression mit Corticosteroiden zur Behandlung von Nebenwirkungen eingesetzt wird, sollte die Corticosteroidtherapie nach Besserung der Nebenwirkungen über mindestens einen Monat ausgeschlichen werden. Ein zu schnelles Ausschleichen kann zur Verschlechterung oder Wiederauftreten der Nebenwirkung führen. Wenn es trotz Corticosteroidanwendung zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollten zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva gegeben werden.

Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte nicht fortgesetzt werden, solange der Patient immunsuppressive Dosen von Corticosteroiden oder andere Immunsuppressiva erhält. Prophylaktisch sollten Antibiotika gegeben werden, um opportunistische Infektionen bei Patienten zu verhindern, die immunsuppressiv behandelt werden.

Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss bei jeder schweren wiederauftretenden immunvermittelten Nebenwirkung und bei jeder lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Pneumonitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, auch mit tödlichem Verlauf, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Pneumonitis wie beispielsweise radiologische Veränderungen (z. B. fokale milchglasartige Dichteanhebung, fleckige Infiltrate), Dyspnoe und Hypoxie überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sollten ausgeschlossen werden.

Bei Pneumonitis Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei (symptomatischer) Pneumonitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt,

sollte die Corticosteroid-Dosis auf 2 bis 4 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Kolitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Diarrhö oder Kolitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Diarrhö und weitere Symptome einer Kolitis wie Bauchschmerzen und Schleim oder Blut im Stuhl überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 3 sollte die Nivolumab-Monotherapie aufgeschoben und eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Nivolumab-Monotherapie nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, muss die Nivolumab-Monotherapie dauerhaft abgesetzt werden. Eine Diarrhö oder Kolitis Grad 3, die bei Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab auftritt, erfordert ebenfalls ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung und die Initiierung von Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent.

Bei Diarrhö oder Kolitis Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Beschwerden sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab muss dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Hepatitis

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurde eine schwere Hepatitis beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hepatitis wie ein Anstieg der Transaminasen und des Gesamtbilirubins überwacht werden. Infektionen und krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 3 oder 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden und es sollte eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei Erhöhung der Transaminasen oder des Gesamtbilirubins Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben werden. Bei anhaltenden Erhöhungen dieser Laborwerte sollte mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Nephritis oder Nierenfunktionsstörungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sind auf

Anzeichen und Symptome einer Nephritis und Nierenfunktionsstörung zu überwachen. Bei den meisten Patienten tritt eine asymptomatische Kreatininerhöhung im Serum auf. Krankheitsbedingte Ursachen sind auszuschließen.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 4 muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt und es sollte mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden.

Bei einer Kreatininerhöhung im Serum Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und mit einer Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent begonnen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn es trotz der Behandlung mit Corticosteroiden zu einer Verschlechterung oder keiner Besserung kommt, sollte die Dosis auf 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent erhöht werden, und Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ist dauerhaft abzusetzen.

Immunvermittelte Endokrinopathien

Unter Nivolumab-Monotherapie oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Endokrinopathien, einschließlich Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz (einschließlich sekundäre Nebenniereninsuffizienz), Hypophysitis (einschließlich Hypophyseninsuffizienz), Diabetes mellitus und diabetische Ketoazidose beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten hinsichtlich klinischer Anzeichen und Symptome von Endokrinopathien und Hyperglykämie und Veränderungen der Schilddrüsenfunktion überwacht werden (zu Beginn der Behandlung, regelmäßig während der Behandlung und wenn es nach klinischer Beurteilung angezeigt ist). Patienten können mit Müdigkeit, Kopfschmerzen, psychischen Veränderungen, Bauchschmerzen, Veränderung der Stuhlgewohnheiten und Hypotonie oder unspezifischen Symptomen vorstellig werden, die anderen Ursachen, wie etwa Gehirnmetastasen oder der zugrundeliegenden Erkrankung, ähneln können. Bis eine andere Ätiologie identifiziert worden ist, sollten Anzeichen oder Symptome von Endokrinopathien als immunvermittelt betrachtet werden.

Bei symptomatischer Hypothyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei symptomatischer Hyperthyreose sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Behandlung mit Thyreostatika begonnen werden. Bei Verdacht auf eine akute Entzündung der Schilddrüse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Die Schilddrüsenfunktion sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlicher Hyperthyreose oder Hypothyreose muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Bei symptomatischer Nebenniereninsuffizienz Grad 2 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer physiologischen Corticosteroid-Ersatztherapie begonnen werden. Bei schwerwiegender (Grad 3) oder lebensbedrohlicher (Grad 4) Nebenniereninsuffizienz muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Nebennierenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden um sicherzustellen, dass die passende Corticosteroid-Ersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischer Hypophysitis von Grad 2 oder 3 sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Hormonersatztherapie begonnen werden. Bei Verdacht auf akute Entzündung der Hypophyse sollte auch eine Behandlung mit Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent in Betracht gezogen werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide (sofern erforderlich) fortgesetzt werden. Bei lebensbedrohlicher (Grad 4) Hypophysitis muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden. Die Hypophysenfunktion und Hormonspiegel sollten weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Hormonersatztherapie angewandt wird.

Bei symptomatischem Diabetes sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und bei Bedarf mit einer Insulinersatztherapie begonnen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte weiterhin überwacht werden, um sicherzustellen, dass die passende Insulinersatztherapie angewandt wird. Bei lebensbedrohlichem Diabetes muss Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abgesetzt werden.

Immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut

Unter Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und, weniger häufig, bei Nivolumab-Monotherapie wurden schwere Hautausschläge beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sollte bei Hautausschlag Grad 3 aufgeschoben und bei Hautausschlag Grad 4 abgesetzt werden. Schwerer Hautausschlag sollte mit hochdosierten Corticosteroiden in einer Dosierung von 1 bis 2 mg/kg/Tag Methylprednisolon-Äquivalent behandelt werden.

In seltenen Fällen wurden SJS und TEN berichtet, darunter waren auch einige Todesfälle. Wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN auftreten, sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und der Patient in eine spezialisierte Abteilung zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Wenn sich beim Patienten unter der Anwendung von Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab SJS oder TEN entwickelt haben, wird die dauerhafte Absetzung der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist geboten, wenn für einen Patienten, der zuvor bei Behandlung mit anderen immunstimulierenden Krebsmedikamenten eine schwere oder lebensbedrohliche Hautreaktion erlitten hat, die Anwendung von Nivolumab erwogen wird.

Andere immunvermittelte Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden bei weniger als 1% der in klinischen Studien (in verschiedenen Dosierungen und bei diversen Tumorarten) mit Nivolumab-Monotherapie behandelten Patienten berichtet: Pankreatitis, Uveitis, Demyelinisierung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Guillain-Barré-Syndrom und myasthenes Syndrom.

In klinischen Studien von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden bei weniger als 1 % der Patienten zusätzlich folgende klinisch signifikante, immunvermittelte Nebenwirkungen berichtet: Gastritis, Sarkoidose und Duodenitis.

Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen sollte eine adäquate Abklärung durchgeführt werden, um die Ursache zu bestätigen oder andere Gründe auszuschließen. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung sollte die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben und Corticosteroide gegeben werden. Bei einer Besserung kann die Behandlung mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab nach dem Ausschleichen der Corticosteroide fortgesetzt werden. Wenn eine schwere immunvermittelte Nebenwirkung erneut auftritt, sowie bei einer

lebensbedrohlichen immunvermittelten Nebenwirkung ist Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab dauerhaft abzusetzen.

In seltenen Fällen wurde Myotoxizität (Myositis, Myokarditis und Rhabdomyolyse) mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab berichtet, manche davon mit tödlichem Ausgang. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer Myotoxizität entwickelt, sollte er engmaschig überwacht und unverzüglich an einen Spezialisten zur Beurteilung und Behandlung überwiesen werden. Je nach Schweregrad der Myotoxizität sollte Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab aufgeschoben oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2) und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Infusionsreaktionen

In klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab wurden schwere Infusionsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls eine schwere oder lebensbedrohliche Infusionsreaktion auftritt, muss die Nivolumab-Infusion bzw. die Infusion von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Patienten mit leichter oder mäßiger Infusionsreaktion können Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab unter engmaschiger Überwachung und dem Einsatz von Prämedikation gemäß lokalen Behandlungsrichtlinien zur Prophylaxe von infusionsbedingten Reaktionen erhalten.

Krankheitsspezifische Vorsichtsmaßnahmen

Melanom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder Autoimmunerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn systemische Immunsuppressiva erhalten hatten, waren von den klinischen Studien mit Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab ausgeschlossen. Patienten mit okulärem/uvealem Melanom waren von den klinischen Studien zum Melanom ausgeschlossen. Zusätzlich wurden bei der Studie CA209037 Patienten ausgeschlossen, die eine Nebenwirkung vom Grad 4 hatten, die in Zusammenhang mit einer anti-CTLA-4-Therapie stand (siehe Abschnitt 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt. Bevor eine Behandlung mit der Kombination eingeleitet wird, wird den Ärzten empfohlen, die individuellen Patienten- und Tumorcharakteristika sorgfältig unter Berücksichtigung des beobachteten Nutzens und der Toxizität der Kombination relativ zur Nivolumab-Monotherapie zu bewerten (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Anwendung von Nivolumab bei Melanom-Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schnell fortschreitender Krankheit beginnen (siehe Abschnitt 5.1).

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder einer Autoimmunerkrankung, einer symptomatischen interstitiellen Lungenerkrankung und Patienten, die vor Studienbeginn eine systemische immunsuppressive Therapie erhalten hatten, waren von den klinischen Studien bei NSCLC ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem

Krankheitsverlauf beginnen. Beim NSCLC mit nicht-plattenepithelialer Histologie wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen stehen, waren schlechtere prognostische Merkmale und/oder ein aggressiverer Krankheitsverlauf in Kombination mit niedriger oder fehlender Tumor-PD-L1-Expression (siehe Abschnitt 5.1).

Nierenzellkarzinom

Patienten wurden von der pivotalen Studie zum Nierenzellkarzinom ausgeschlossen bei Vorhandensein von Gehirnmetastasen oder Gehirnmilchgängen in der Vorgeschichte, bei aktiver Autoimmunerkrankung oder bei einer Erkrankung, die eine Behandlung mit einer systemischen Immunsuppression erfordert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Klassisches Hodgkin-Lymphom

Patienten mit einer aktiven Autoimmunerkrankung und symptomatischer interstitieller Lungenkrankheit waren von den klinischen Studien zum cHL ausgeschlossen. Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Risikos und Nutzens im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) bei klassischem Hodgkin-Lymphom

Vorläufige Ergebnisse der Nachbeobachtung der Patienten, die sich nach der Behandlung mit Nivolumab einer allogenen HSZT unterzogen haben, zeigten eine höhere Anzahl an akuten Fällen von Transplantat-Wirt-Reaktionen (akute Graft-versus-Host-Krankheit = aGvHD) und transplantatbezogener Mortalität (TRM) als erwartet. Bis weitere Daten verfügbar werden, sollte im Einzelfall nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzens einer allogenen HSZT und des möglicherweise erhöhten Risikos von transplantatbezogenen Komplikationen individuell entschieden werden (siehe Abschnitt 4.8).

Kopf-Hals-Tumoren

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung, Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern oder Karzinomen mit primärer Lokalisation im Nasopharynx oder in der Speicheldrüse waren von der klinischen Studie bei SCCHN ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Ärzte sollten das verzögerte Einsetzen der Wirkung von Nivolumab berücksichtigen, bevor sie eine Behandlung bei Patienten mit schlechteren prognostischen Merkmalen und/oder aggressivem Krankheitsverlauf beginnen. Bei Kopf-Hals-Tumoren wurde innerhalb der ersten 3 Monate bei den mit Nivolumab behandelten Patienten eine höhere Anzahl an Todesfällen beobachtet verglichen mit den mit Docetaxel behandelten Patienten. Faktoren, die in Verbindung mit frühen Todesfällen standen, waren ECOG Performance Status, schnelle Krankheitsprogression auf die vorherige Platintherapie und hohe Tumorlast.

Urothelkarzinom

Patienten mit einem anfänglichen ECOG-Performance-Status ≥ 2 , aktiven Hirnmetastasen oder leptomeningealen Metastasen, aktiver Autoimmunerkrankung oder Erkrankungen, die eine systemische immunsuppressive Therapie erfordern, waren von den klinischen Studien beim Urothelkarzinom ausgeschlossen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Ohne weitere Daten sollte Nivolumab bei diesen

Patientenpopulationen mit Vorsicht nach sorgfältiger Abwägung des potenziellen Nutzen/Risikos im individuellen Einzelfall angewendet werden.

Patienten mit kontrollierter Natriumdiät

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit kontrollierter Natriumdiät berücksichtigt werden.

Patientenkarte

Jeder Arzt, der OPDIVO verschreibt, muss sich mit der Fachinformation für Ärzte und den Behandlungsrichtlinien vertraut machen und die Risiken der Behandlung mit OPDIVO mit dem Patienten besprechen. Dem Patienten wird mit jeder Verschreibung eine Patientenkarte ausgehändigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper. Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungsstudien als solches durchgeführt. Da monoklonale Antikörper nicht von Cytochrom-P450-Enzymen (CYPs) oder anderen Enzymen des Arzneimittelmetabolismus abgebaut werden, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Nivolumab durch die Hemmung oder Induktion dieser Enzyme durch gleichzeitig verabreichte Arzneimittel beeinflusst wird.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Systemische Immunsuppression

Vor Beginn der Nivolumab-Behandlung sollte die Anwendung systemischer Corticosteroide und anderer Immunsuppressiva wegen der potenziellen Beeinflussung der pharmakodynamischen Aktivität vermieden werden. Nach Beginn der Nivolumab-Behandlung jedoch können systemische Corticosteroide und andere Immunsuppressiva zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen angewendet werden. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Anwendung systemischer Corticosteroide nach Beginn der Nivolumab-Behandlung ein Ansprechen auf Nivolumab anscheinend nicht ausschließt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Nivolumab bei Schwangeren liegen keine Daten vor. Bei tierexperimentellen Reproduktionsstudien wurde embryofötale Toxizität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Humanes IgG4 passiert die Plazentaschranke und Nivolumab ist ein IgG4; daher kann Nivolumab potenziell von der Mutter auf den wachsenden Fötus übertragen werden. Die Anwendung von Nivolumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der klinische Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko. Wirksame Verhütungsmethoden sind für mindestens 5 Monate nach der letzten Gabe von Nivolumab anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nivolumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel, einschließlich Antikörper, in die Muttermilch ausgeschieden werden, ist ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder nicht auszuschließen. Daher muss unter Abwägung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Behandlung für die Mutter eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Nivolumab unterbrochen werden soll.

Fertilität

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Nivolumab auf die Fertilität zu untersuchen. Daher ist die Auswirkung von Nivolumab auf die männliche oder weibliche Fertilität unbekannt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund seiner pharmakodynamischen Eigenschaften ist es unwahrscheinlich, dass Nivolumab die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen wie Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8) sollten Patienten angewiesen werden, beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein, bis sie sicher sind, nicht durch Nivolumab beeinträchtigt zu werden.

[...]

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Überdosierung müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen beobachtet und es muss unverzüglich eine adäquate symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

[...]

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Mannitol (E421)

Diethylenetriaminpentaessigsäure (Pentetsäure)

Polysorbat 80

Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts)

Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. OPDIVO sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden.

6.3 Dauer der HaltbarkeitUngeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre.

Nach dem Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel nach Anbruch der Durchstechflasche sofort infundiert oder verdünnt und infundiert werden.

Nach der Zubereitung der Infusion

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Hinsichtlich einer nicht sofortigen Anwendung wurde die chemische und physikalische Haltbarkeit der gebrauchsfertigen OPDIVO-Lösung unter lichtgeschützter Aufbewahrung bei 2°C bis 8°C für

24 Stunden nachgewiesen, davon maximal 8 Stunden bei 20°C-25°C und Raumbeleuchtung (dieser 8-Stunden-Zeitraum sollte die Zeitdauer für die Anwendung des Arzneimittels beinhalten).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Zubereitung der Infusion, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

4 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und dunkelblauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

10 ml Konzentrat in einer 10-ml-Durchstechflasche (Glas Typ 1) mit einem Stopfen (beschichtetes Butylgummi) und grauem Flip-Off-Verschluss (Aluminium). Packungsgröße 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Zubereitung sollte, besonders im Hinblick auf die Asepsis, durch geschultes Personal im Einklang mit den Richtlinien zur guten Herstellungspraxis durchgeführt werden.

Zubereitung und Anwendung

Berechnung der Dosis

Die verordnete Dosis für den Patienten wird in mg/kg Körpergewicht angegeben. Berechnen Sie die notwendige Gesamtdosis ausgehend von dieser verordneten Dosis. Möglicherweise wird mehr als eine Durchstechflasche OPDIVO-Konzentrat benötigt, um die Gesamtdosis für den Patienten zu erhalten.

- Die Gesamtdosis Nivolumab in mg = das Körpergewicht des Patienten in kg x die empfohlene Dosis in mg/kg.
- Das Volumen des OPDIVO-Konzentrats, um die Dosis zuzubereiten (ml) = die Gesamtdosis in mg, dividiert durch 10 (die Stärke des OPDIVO-Konzentrats beträgt 10 mg/ml).

Zubereitung der Infusion

Achten Sie bei der Zubereitung der Infusion auf eine aseptische Durchführung.

OPDIVO kann für die intravenöse Verabreichung verwendet werden, entweder:

- ohne Verdünnung, nach der Überführung in ein Infusionsbehältnis mittels einer geeigneten sterilen Spritze; oder
- nach Verdünnung bis auf eine Konzentration von 1 mg/ml. Die Endkonzentration sollte bei 1 bis 10 mg/ml liegen. Um das OPDIVO-Konzentrat zu verdünnen, verwenden Sie entweder:
 - Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke; oder
 - Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.

SCHRITT 1

- Untersuchen Sie das OPDIVO-Konzentrat auf Schwebstoffteilchen oder Verfärbung. Durchstechflasche nicht schütteln. OPDIVO-Konzentrat ist eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Flüssigkeit. Verwerfen Sie die Durchstechflasche, wenn die Lösung trüb ist, eine Verfärbung aufweist oder mehr als nur wenige transluzente bis weiße Schwebstoffe enthält.
- Entnehmen Sie die benötigte Menge OPDIVO-Konzentrat mit einer geeigneten sterilen Spritze.

SCHRITT 2

- Überführen Sie das Konzentrat in eine sterile entlüftete Glasflasche oder einen Beutel zur intravenösen Gabe (PVC oder Polyolefin).
- Verdünnen Sie das Konzentrat gegebenenfalls mit der benötigten Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke.
- Um das Zubereiten der Infusionslösung zu erleichtern, kann das Konzentrat auch direkt in einen vorgefüllten Infusionsbeutel, der die entsprechende Menge Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke enthält, gegeben werden.
- Infusion vorsichtig durch manuelle Drehung mischen. Nicht schütteln.

Anwendung

Die OPDIVO-Infusion darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolus-Injektion verabreicht werden.

Verabreichen Sie die OPDIVO-Infusion intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Die OPDIVO-Infusion sollte nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln über dieselbe intravenöse Infusionsleitung infundiert werden. Verwenden Sie eine gesonderte Infusionsleitung.

Verwenden Sie ein Infusionsset und einen sterilen, pyrogenfreien In-Line-Filter mit geringer Proteinbindung (Porengröße: 0,2 bis 1,2 µm).

Die OPDIVO-Infusion ist kompatibel mit PVC und Polyolefin-Behältern, Glasflaschen, PVC-Infusionssets und In-Line-Filtern mit Polyethersulfon-Membranen mit einer Porengröße von 0,2 bis 1,2 µm.

Spülen Sie die Infusionsleitung am Ende der Nivolumab-Infusion mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9%) für Injektionszwecke oder Glucoselösung 50 mg/ml (5%) für Injektionszwecke

Entsorgung

Verbliebene Restmengen der Infusionslösung nicht zur weiteren Verwendung aufheben. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“ [1]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [2].

In Anhang IIB „Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch“ wird darauf verwiesen, dass die Behandlung von einem auf dem Gebiet der Krebsbehandlung erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden muss [2].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [2]:

„Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.“ [2]

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt [2]:

„Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor der Markteinführung von OPDIVO® muss sich der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde hinsichtlich Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und jeglicher anderen Aspekte des Programms abstimmen.

Das Schulungsprogramm zielt darauf ab, ein Bewusstsein für die mit der Anwendung von OPDIVO® verbundenen, potenziellen immunvermittelten Nebenwirkungen zu schaffen und dafür, wie diese zu behandeln sind und die Patienten bzw. deren Betreuer hinsichtlich der Anzeichen und Symptome zur frühzeitigen Erkennung dieser Nebenwirkungen zu sensibilisieren.

Der Zulassungsinhaber soll sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem OPDIVO® vermarktet wird, alle im Gesundheitswesen tätigen Fachleute und Patienten/Betreuer, von denen zu erwarten ist, dass sie OPDIVO® verschreiben bzw. anwenden werden, mit folgenden Schulungsmaterialien versorgt werden oder Zugang dazu erhalten:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patientenkarte“ [2].

Die Anforderungen des RMP bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte [3] und eine Patientenkarte [4] erstellt wurden. Einzelheiten sind im folgenden Abschnitt 3.4.4 beschrieben.

„Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab“ [2]:

Beschreibung	Fällig am
1. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209067 vorlegen: Eine randomisierte, doppelblinde Studie bei Patienten, die mit Nivolumab Monotherapie, Ipilimumab Monotherapie und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab behandelt werden.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 31. März 2017 vorzulegen
2. Wirksamkeitsstudie nach Markteinführung (Post-authorisation efficacy study = PAES): Der Zulassungsinhaber muss den abschließenden Studienbericht für die Studie CA209205 vorlegen: Eine offene, einarmige, nicht vergleichende, multi-Kohorten-Phase-2-Studie mit Nivolumab (BMS-936558) bei Patienten mit cHL nach Versagen einer ASCT.	Der abschließende Studienbericht ist bis zum 30. Juni 2017 vorzulegen
3. Die Untersuchungen zur Verwendbarkeit von Biomarkern für die Einschätzung der Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie sind fortzuführen, insbesondere: 1. Weitergehende Untersuchung der Eignung anderer Biomarker außer dem PD-L1-Expressionsstatus auf Tumorzellmembranlevel durch IHC (z.B. andere genomisch basierten Methoden/Assays und damit verbundene Grenzwerte, die sich als empfindlicher und spezifischer erweisen könnten, um das Ansprechen auf eine Behandlung voraussagen zu können, basierend auf PD-L1, PD-L2, tumorinfiltrierenden Lymphozyten mit Messung der CD8+T-Dichte, RNA-Signatur, Expression von Komponenten Antigenpräsentierender Strukturen und/oder Inhibitions-Checkpoint-Rezeptoren/Liganden innerhalb des Tumors etc.) zur Voraussage einer Wirksamkeit von Nivolumab und/oder Nivolumab + Ipilimumab Kombinationstherapie. Diese werden für alle zugelassenen Indikationen zur Verfügung gestellt: - Melanom-Monotherapie: Studien CA209038 und CA209066 - Melanom Kombination (mit Ipilimumab): Studien CA209038, CA209067 und CA209069 - NSCLC: Studien CA209017, CA209057 und CA209026 - RCC: Studien CA209025 und CA209009 - UC: Studien CA209275 und CA209032 Zusätzlich wird der Status von zirkulierenden Myeloid-abgeleiteten Suppressor-Zellen in der Studie CA209038 untersucht. 2. Weitergehende Untersuchung zur Interaktion zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression in den Phase-I-Studien CA209009, CA209038 und CA209064. 3. Weitergehende Untersuchung der assoziativen Analysen zwischen PD-L1- und PD-L2-Expression, die in den Studien CA209066, CA209057 und CA209025 durchgeführt werden. 4. Weitergehende Untersuchung zu einer möglichen Änderung des PD-L1-Status des Tumors während der Behandlung und/oder einer Tumorprogression in den Studien CA209009, CA209038 und CA209064. 5. Weitergehende Untersuchung in der Studie CA209141 zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von: - Höherer Mutationslast und, sofern möglich, PD-L1-Expression in Tumor-assoziierten Immunzellen (TAIC) - PD-L2 Expression - Hoch entzündetem Phänotyp.	30. September 2017 31. März 2019 31. März 2018 31. März 2018 30. Juni 2018 31. März 2017 30. Juni 2018 30. September 2017 30. September 2017 31. März 2018 30. September 2018

Beschreibung	Fällig am
6. Weitergehende Untersuchung der frühzeitigen Identifikation derjenigen Patienten mit Urothelkarzinom, die bzw. die nicht von der Therapie mit Nivolumab profitieren, und zum Zusammenhang von verbesserten klinischen Ergebnissen bei Nivolumab und der Anwesenheit von: - Mutationslast und Neoantigenlast, PD-L1-Expression auf Tumorzellen und Tumor-assoziierten Immunzellen, soweit möglich mithilfe von validierten Ansätzen.	30. Juni 2018

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Mit dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das Urothelkarzinom wurde der EMA die Version 7.0 des RMP eingereicht.

Im finalen CHMP extension of indication variation assessment report zu dieser Indikationserweiterung vom 21.04.2017 werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben [5]:

Wichtige identifizierte Risiken sind immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis oder renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathie, immunvermittelter Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen und schwere infusionsbedingte Reaktionen.

Als wichtige potentielle Risiken werden embryofötale Toxizität, Immunogenität und kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom) und Komplikationen bei allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantationen (HSZT) nach einer Therapie mit Nivolumab genannt.

In der Rubrik fehlender Informationen werden die Patientengruppen der Kinder und Jugendlichen unter 18 Jahren (pädiatrische Patienten), ältere Patienten mit cHL ≥ 65 Jahren und SCCHN ≥ 75 Jahren, Patienten mit schwerer Einschränkung der Nieren- und/oder Leberfunktion, Patienten mit Autoimmunerkrankungen und diejenigen, die vor Beginn der

Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben, sowie Patienten, die eine Influenza Impfung erhalten haben, aufgeführt [5].

Der Pharmakovigilanzplan sieht die Studien CA209-835 und CA209-234 vor. Die Studie CA209-835 ist vorgesehen, um mit einer Transplantation verbundene Komplikationen nach vorheriger Nivolumab Therapie zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der allogenen HSCT nach einer Nivolumab-Therapie adressiert und die Sicherheit im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2022 eingereicht werden. Die Studie CA209-234 hat zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab sowie den Umgang mit den wichtigen identifizierten Risiken bei Patienten mit Lungenkarzinom oder Melanom in der onkologischen Routinepraxis zu beurteilen. Damit werden die identifizierten Sicherheitsbedenken der immunvermittelten Pneumonitis, Kolitis, Hepatitis, Nephritis, renalen Dysfunktion, Endokrinopathien, Hautausschlag, anderer immunvermittelter Nebenwirkungen und Infusionsreaktionen adressiert und ihr Sicherheitsprofil, Management und Verlauf im Postmarketing-Einsatz untersucht. Der finale Studienbericht soll im 4. Quartal 2024 eingereicht werden [5].

Das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ist auf Grundlage der erhaltenen Daten der Auffassung, dass der vorgesehene Pharmakovigilanzplan ausreichend ist, um die Risiken des Produktes zu identifizieren und zu charakterisieren. Das PRAC betrachtet Routine-Pharmakovigilanz-Maßnahmen weiterhin als ausreichend zur Kontrolle der Effektivität der Risikominimierungsaktivitäten. Die vorgeschlagenen Aktivitäten zur Risikominimierung hält das PRAC nach Betrachtung der übermittelten aktualisierten Daten weiterhin für ausreichend, um die Risiken des Produktes in der beabsichtigten Indikation zu minimieren [5].

Tabelle 3-T: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis und renale Dysfunktion, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8	SmPC/Fachinformation, Packungsbeilage/Gebrauchsinformation Kommunikationsplan zur weiteren Steigerung der Aufmerksamkeit des medizinischen Fachpersonals auf wichtige Risiken und den angemessenen Umgang damit. B-MS stellt potentiellen verschreibenden Ärzten zum Markteintritt zwei Kommunikationsmittel zur Verfügung: • Anleitung zur Behandlung der Nebenwirkungen • Patientenkarte
Schwere Infusionsreaktionen	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.8	keine

Sicherheitsbedenken	Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Embryofötale Toxizität	Fachinformation Abschnitte 4.6 und 5.3. Gebrauchsinformation	Keine
Immunogenität	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Kardiale Arrhythmien (nur in der Indikation vorbehandelte Patienten mit Melanom)	Fachinformation Abschnitt 4.8	Keine
Fehlende Informationen		
Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren	Fachinformation Abschnitt 4.2	Keine
Schwere Einschränkung der Nieren- oder Leberfunktion	Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2	Keine
Patienten mit Autoimmunerkrankungen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
Patienten, die vor Beginn der Nivolumab-Therapie systemische Immunsuppressiva erhalten haben	Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.5	Keine
Patienten mit Hirnmetastasen: fortgeschrittenes Melanom, SCCHN und UC – aktive Hirn- oder leptomeningeale Metastasen NSCLC – aktive Hirnmetastasen RCC – anamnestische oder derzeitige Hirnmetastasen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine
NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer); RCC = Nierenzellkarzinom (Renal Cell Carcinoma); SCCHN = Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck); SmPC = Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics); UC = Urothelkarzinom (Urothelial Carcinoma)		

Quelle: CHMP extension of indication variation assessment report zur Indikationserweiterung für das Urothelkarzinom vom 21.04.2017 [5]

Umsetzung der Maßnahmen durch B-MS

Die im Rahmen des RMP als Risikominimierungsmaßnahmen konkret vorgesehenen Formulierungen wurden vollständig in die aktuelle Fachinformation [1] und Gebrauchsinformation [2] übernommen.

Die Anforderungen bezüglich zusätzlicher Aktivitäten zur Risikominimierung wurden von B-MS umgesetzt, indem eine Informationsbroschüre für Ärzte [3] und eine Patientenkarte [4] erstellt wurden.

Die **Informationsbroschüre für Ärzte** [3] „Informationen zur Risiko-Minimierung für medizinische Fachkräfte“ beinhaltet Angaben darüber, wie Gesundheitsrisiken durch geeignetes Monitoring und Behandlung minimiert werden können.

Weiterhin enthält die Informationsbroschüre für Ärzte eine Anleitung zur Behandlung immunvermittelter Nebenwirkungen, die auf den Daten aus klinischen Studien mit Nivolumab basieren. Darin werden relevante Informationen (Symptome, Häufigkeit, Schweregrad, mediane Zeit bis zum Einsetzen und Abklingen und Rückbildungsfähigkeit der Nebenwirkung sowie Behandlung bzw. Nachsorge soweit zutreffend) unter anderem für folgende Gesundheitsrisiken beschrieben.

- Immunvermittelte Pneumonitis
- Immunvermittelte Kolitis
- Immunvermittelte Hepatitis
- Immunvermittelte Hautveränderungen
- Immunvermittelte Nephritis und Nierenfunktionsstörung
- Immunvermittelte Endokrinopathien
- Infusionsreaktionen
- Weitere immunvermittelte Nebenwirkungen

Unter den weiteren immunvermittelten Nebenwirkungen wird auch ein mögliches Risiko von Komplikationen bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei klassischem Hodgkin Lymphom (cHL) aufgeführt.

Abschließend enthält die Informationsbroschüre Angaben zu den empfohlenen Behandlungsmodifikationen für Nivolumab oder Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in Folge immunvermittelter Nebenwirkungen.

Die Informationsbroschüre für Ärzte beinhaltet außerdem wichtige Informationen für Ärzte und Pflegekräfte bezüglich des Absetzens von Nivolumab:

- bei Grad 4 oder bei erneutem Auftreten schwerer (Grad 3) immunvermittelter Nebenwirkungen,
- beim ersten Auftreten der folgenden Grad 3 immunvermittelten Nebenwirkungen: Pneumonitis, Diarrhoe / Kolitis (nur bei Kombinationsbehandlung mit Nivolumab und Ipilimumab), Erhöhung der AST- / ALT- / Bilirubinwerte, Nebenniereninsuffizienz oder Myokarditis,

- bei immunvermittelten Nebenwirkungen des Grades 2 oder 3, die trotz Behandlungsmodifikation fortbestehen,
- wenn es nicht möglich ist, die Kortikosteroid-Dosis auf 10 mg Prednison (8 mg Methylprednisolon) oder Äquivalent pro Tag zu reduzieren.

Die Patientenkarte [4] enthält die Beschreibung der Anzeichen bzw. Symptome der Gesundheitsrisiken (immunvermittelter Nebenwirkungen), bei denen der behandelnde Arzt sofort zu kontaktieren ist:

- Probleme mit der Lunge wie Atembeschwerden oder Husten
- Probleme mit Magen und Darm wie Diarrhö (wässriger, dünner oder weicher Stuhl), Blut oder Schleim im Stuhl, dunkler Stuhl, Schmerzen oder Druckempfindlichkeit des Magens oder Bauches
- Leberprobleme wie Gelbfärbung der Augen oder Haut, Schmerzen an der rechten Bauchseite oder Müdigkeit
- Nierenprobleme wie verminderte Harnmenge
- Diabetes-Symptome wie übermäßiger Durst, stark erhöhte Harnmenge, Appetitzunahme bei gleichzeitigem Gewichtsverlust, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Schwäche, Depression, Reizbarkeit und allgemeines Unwohlsein
- Probleme mit der Haut wie schwere Hautreaktionen wie Hautausschlag mit oder ohne Juckreiz, Blasenbildung und/oder Abschälen der Haut (möglicherweise tödlich), Geschwüre, trockene Haut, Hautknötchen
- Probleme mit hormonproduzierenden Drüsen mit Symptomen wie Kopfschmerzen, verschwommenes oder Doppelt-Sehen, Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Gewichtsänderungen, Verhaltensänderungen (z.B. verminderter Geschlechtstrieb, Reizbarkeit, Vergesslichkeit)
- Probleme mit den Muskeln wie Anzeichen und Symptome einer Muskelentzündung, einer Auflösung von Muskelfasern oder einer Entzündung des Herzmuskels, die sich durch Muskelschmerzen, Steifheit, Schwäche, Schmerzen im Brustkorb, unregelmäßigen Herzschlag, Herzklopfen, Verwirrung, verringerte Harnmenge, dunklen Urin oder schwere Erschöpfung äußern können
- Andere Anzeichen wie schmerzende oder gerötete Augen, verschwommenes Sehen oder andere Sehstörungen, Schmerzen im Oberbauch (Bauchspeicheldrüsen-Entzündung), verminderter Appetit, Übelkeit oder Erbrechen, Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen, Prickeln oder Taubheit der Arme und Beine oder Schwierigkeiten beim Gehen, Fieber, geschwollene Lymphknoten, Zeichen oder Symptome einer Entzündung des Gehirns, die Kopfschmerzen, Fieber, Krampfanfälle, Nackensteifheit, Müdigkeit, Verwirrtheit, Schwäche oder Benommenheit beinhalten kann

Des Weiteren enthält die Patientenkarte die Kontaktdaten des behandelnden Arztes sowie den Hinweis, dass die Nebenwirkungen einer Behandlung mit Nivolumab auch Wochen und Monate nach der letzten Gabe auftreten können. In der Patientenkarte werden die Adressen für die Meldung der eventuellen Nebenwirkungen von Nivolumab bekannt gegeben [4].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sind keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dem Abschnitt 3.4 liegen als Quellen die Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem zentralen Zulassungsverfahren der EMA zu Grunde, insbesondere die Fachinformation [1], die Produktinformation [2] und der zu dem zuletzt genehmigten Antrag auf die Indikationserweiterung für das Urothelkarzinom finale CHMP extension of indication variation assessment report vom 21.04.2017 [5]. Des Weiteren wurden die Informationsbroschüre für behandelnde Ärzte [3] sowie die Patientenkarte [4] herangezogen.

Alle herangezogenen Quellen sind im Abschnitt 3.4.7 referenziert.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Juni 2017. 2017. Adresse: <http://www.fachinfo.de>. Aufgerufen am: 09.06.2017.
2. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Produktinformation OPDIVO; ANHANG I ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ANHANG II A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST, B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS, ANHANG III ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE; Stand: Juni 2017. 2017.
3. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO® Leitlinien für das Management immunvermittelter Nebenwirkungen; RMP-Broschüre für Ärzte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.
4. Bristol-Myers Squibb. OPDIVO®, Patientenkarte; Stand: Mai 2017. München: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA; 2017.
5. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: OPDIVO. International non-proprietary name: nivolumab. 21 April 2017. Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0019. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017.